

ÜBER DIE BEEINFLUSSBARKEIT DES FLIESSVERHALTENS VON  
ERYTHROZYTEN UND GESAMTBLOT DURCH PHARMAKA

Paul Scholtz

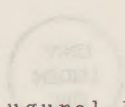
1976



Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

ÜBER DIE BEEINFLUSSBARKEIT DES FLIESSVERHALTENS VON  
ERYTHROZYTEN UND GESAMTBLUT DURCH PHARMAKA



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Scholtz

aus Freising

1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

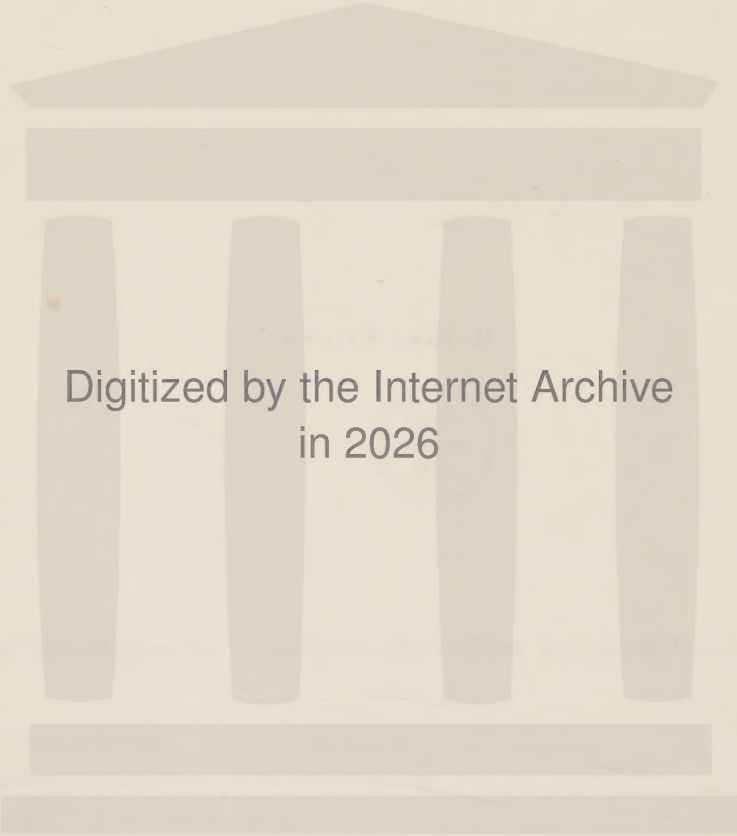
Berichterstatter: Prof.Dr.W.Felix

Mitberichterstatter: Prof.Dr.M.Kiese

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.Oktober 1976

## Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553810\\_0005](https://archive.org/details/IA41553810_0005)

## INHALTSÜBERSICHT

|                                                                                    | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.0 Einleitung                                                                     | 1     |
| 2.0 Hauptteil                                                                      | 2     |
| 2.1 Allgemeine Rheologie                                                           | 2     |
| 2.2 Rheologie des Blutes                                                           | 6     |
| 2.3 Methodik                                                                       | 13    |
| 2.3.1 Kegel-Plattenviskosimeter                                                    | 13    |
| 2.3.2 Kapillarviskosimeter                                                         | 18    |
| 2.3.3 Filtration durch Polycarbonatfilter                                          | 21    |
| 2.4 Ergebnisse                                                                     | 28    |
| 2.4.1 Darstellung                                                                  | 28    |
| 2.4.2 Nativblut vom Kaninchen                                                      | 29    |
| 2.4.3 Nativblut vom Menschen im Vergleich mit<br>10 %igen Erythrozytensuspensionen | 31    |
| 3.0 Diskussion                                                                     | 37    |
| 4.0 Zusammenfassung                                                                | 40    |
| 5.0 Literaturverzeichnis                                                           | 41    |



## 1.0 EINLEITUNG

Die Diagnose "Kreislaufversagen" steht mit an der Spitze der Todesursachenstatistiken; sie stellt seit der Erkenntnis der pathophysiologischen Zusammenhänge insbesondere im Bereich der Mikrozirkulation ein zentrales Problem der Medizin dar. Auf Grund der Überlegung, daß das Stromzeitvolumen in einem geschlossenen System neben der treibenden Kraft und dem Gefäßquerschnitt auch von der Viskosität der bewegten Flüssigkeit abhängt, und gestützt durch neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Hämorheologie durch BURTON (1966), GOLDSMITH (1968), SCHMID-SCHÖNBEIN (1969), CHIEN (1975), - um nur einige der zahlreichen Autoren zu nennen, - die die Bedeutung einer intakten Mikrozirkulation unterstreichen, kam man auf den Gedanken, die Fließeigenschaften des Blutes auf pharmakologischem Wege zu beeinflussen. In der Folge wurde von der pharmazeutischen Industrie eine beträchtliche Anzahl von Arzneispezialitäten angeboten, die neben anderen den Kreislauf günstig beeinflussenden Effekten auch die Fließeigenschaften des Blutes verbessern sollen. Es handelt sich dabei fast durchwegs um Präparate, die eine oberflächenaktive Wirkstoffkomponente enthalten. Klinische Untersuchungen der Präparate brachten zum Teil positive, zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (HESS 1973), sei es dadurch, daß in vivo der Hämatokrit nach Verabfolgung des Präparates kurzfristig verändert wurde, sei es, daß durch die Präparate das Gefäßlumen möglicherweise beeinflusst wurde, und die pharmakologischen Haupt- und Nebenwirkungen der Substanz nicht mehr zu konkret faßbaren, objektivierbaren Ergebnissen führten. Sicherlich ist letzten Endes die Wirksamkeit einer Arzneispezialität in vivo und damit ihr therapeutischer Wert entscheidend für ihre klinische Beurteilung. Nichtsdestoweniger muß es jedoch interessieren, worauf positive oder negative Änderungen der Fließeigenschaften zurückzuführen sind, um auf Grund dieser Erkenntnis über Indikation oder Kontraindikation bei den zu therapierenden Patienten entscheiden zu können. Deshalb schien es angezeigt, die Wirkungen dieser Pharmaka in vitro zu untersuchen, los-

gelöst von in vivo schwer faßbaren Verfälschungen durch etwaige Änderung des Gefäßlumens und beziehungsweise oder Membraneffekte, die sich in einer Änderung des Hämatokrits niederschlagen können. Dabei mußte natürlich die Beeinflußbarkeit der Viskosität des Blutes über seine korpuskulären Bestandteile, in erster Linie über die Erythrozyten, im Mittelpunkt des Interesses stehen. Um die Wirkung der Pharmaka in diesem Sinne überprüfen zu können, wurde neben den Messungen der Vollblutviskosität in einem Kegel-Plattenviskosimeter und einem Kapillarviskosimeter auch die Flußrate von 10 %igen Erythrozytensuspensionen durch Nucleopore<sup>R</sup> Filter untersucht, die ein direktes Maß für Änderungen der Erythrozytenflexibilität ist. Das Blut wurde Probanden mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen, wie Akne conglobata, Psoriasis, Analfissur, Ulcus cruris entnommen. Dabei wurde von der Überlegung ausgegangen, daß insbesondere Krankheitsbilder wie Analfissuren und Ulcera crurum ein im rheologischen Sinne "therapiefähiges" Blut zur Verfügung stellen könnten. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit der Pharmaka Aescin (Reparil<sup>R</sup>), HR (=Hydroxyäthylrutoside) (Venoruton<sup>R</sup>), Benzaron (Fragivix<sup>R</sup>), Pentoxifyllin (Trental<sup>R</sup>) unter rheologischen Gesichtspunkten zu überprüfen.

## 2.0 HAUPTTEIL

### 2.1 ALLGEMEINE RHEOLOGIE

Um einen Einblick in die Grundlagen der Rheologie zu bekommen, ist es zweckmäßig, sich das Strömungsverhalten einer Flüssigkeit an einem einfachen Modell zu veranschaulichen.

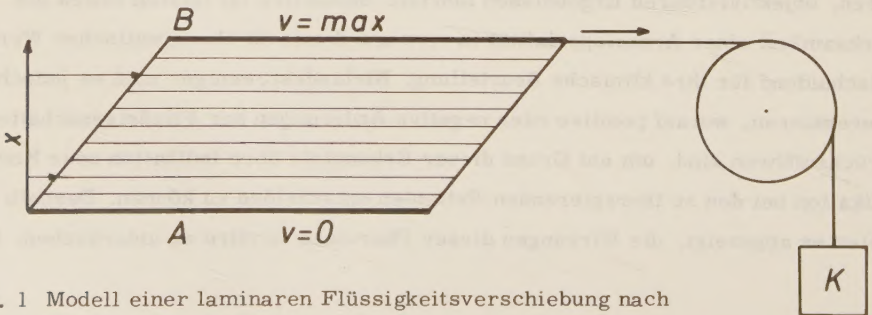


Abb. 1 Modell einer laminaren Flüssigkeitsverschiebung nach SCHMID-SCHÖNBEIN

Zwei parallel zueinander liegende Flächen A und B, die durch eine benetzende Flüssigkeit voneinander getrennt sind, werden unter dem Einfluß einer kontinuierlichen Kraft K unter Beibehaltung des Abstandes x gegeneinander verschoben. Die Flüssigkeitsschicht, die gemäß ihrer physikalischen Phasendefinition einer verformenden Kraft nicht standhalten kann, wird unter Einwirkung dieser die Fläche B tangential bewegenden Kraft verformt, ähnlich der Profiländerung eines Buchschnittes, wenn man die Deckel gegeneinander verschiebt. So wie sich die Dicke eines Buches in n Seiten zerlegen läßt, kann man die Flüssigkeitsschicht gedanklich in n Schichten (laminae) zerlegen, die auf Grund innerer "interlaminärer" Reibung von der Fläche B in einem Geschwindigkeitsgefälle mitbewegt werden, das von B nach A durch die auftretenden Reibungsverluste abnimmt. Man spricht in diesem Zusammenhang auch davon, daß die Flüssigkeit zwischen B und A von der Kraft K gesichert wird, und bezeichnet K als Scherkraft oder Schubspannung. Sie läßt sich mathematisch nach der Formel

$$K = \tau \cdot A_B \quad (1)$$

errechnen, wobei K die tangential angreifende Kraft,  $A_B$  die Fläche der Platte B und  $\tau$  die daraus resultierende Scherkraft pro Flächeneinheit ist, gemessen in dynes/cm<sup>2</sup>. Der Schergrad berechnet sich nach

$$\gamma = \frac{dv}{dx} \quad (2)$$

wobei dv der Geschwindigkeitsunterschied und dx der Abstand zweier Flüssigkeitsschichten ist. Die Dimension des Schergrades ist die Inverssekunde (sec<sup>-1</sup>). Nach dem NEWTON'schen Gesetz gilt, daß bei konstanter Scherung die Scherkraft dem erzielten Schergrad proportional ist über einen "Koeffizienten der inneren Reibung":

$$\tau = \eta \cdot \frac{dv}{dx} \quad (3)$$

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \quad (4)$$

Der Proportionalitätsfaktor  $\eta$  ist somit für einfache Flüssigkeiten ein Maß für die Zähigkeit derselben und wird allgemein als Viskosität bezeichnet.

Ihre Einheit ist das Poise, wobei 1 Poise = 100 cP und 1 Poise = 1 dyne sec/cm<sup>2</sup>. Flüssigkeiten, die diesem Gesetz unterliegen, werden deshalb auch "ideale" oder "newtonsche" Flüssigkeiten genannt. NEWTON selbst hat den Faktor  $\eta$  in Bezug auf seinen Modellversuch sehr treffend als "lack of slipperiness" umschrieben. Die Viskosität von newtonschen Flüssigkeiten ist nur von der Temperatur abhängig. Flüssigkeiten, deren Viskosität von der Scherkraft bzw. dem Schergrad abhängig ist, werden im Allgemeinen als "nichtnewtonsche" Flüssigkeiten bezeichnet, ein Verhalten, das zum Beispiel kolloidale Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder eben auch das Blut zeigen. Ihre Viskosität wird in der Literatur deshalb oft als scheinbare Viskosität bezeichnet, die definitionsgemäß dann nur für eine bestimmte Schubspannung bzw. einen bestimmten Schergrad über das Verhalten der Flüssigkeit aussagekräftig sein kann.

Grundlegend sind auch die Erkenntnisse, die aus den Untersuchungen von POISEUILLE über das Fließverhalten von Flüssigkeiten in engen Röhren hervorgegangen sind. Nach dem von HAGEN gefundenen, - fälschlicherweise oft nach POISEUILLE benannten - Gesetz gilt:

$$\frac{V}{t} = \frac{4P \cdot r^4 \cdot \pi}{8 \cdot l \cdot \eta} \quad (5)$$

wobei  $V/t$  das Stromzeitvolumen,  $P$  die Druckdifferenz, über einer engen starren Röhre der Länge  $l$ , die Viskosität  $\eta$  und  $r$  der Radius des Gefäßes ist. Bezeichnet man in Anlehnung an das OHM'sche Gesetz  $V/t$  als Stromstärke  $I$ , so wäre der Quotient

$$\frac{P_1 - P_2}{J} = \frac{8\eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

als Strömungswiderstand  $R$  zu bezeichnen,  $P$  als Spannung  $U$ . Das HAGEN'sche Gesetz bestätigte die bereits POISEUILLE zuzuschreibende Erkenntnis, daß in starren, geraden, unverzweigten Röhren der Widerstand der Gefäßlänge direkt und der vierten Potenz des Radius umgekehrt proportional ist. Ihre Anwendung auf physiologische Verhältnisse ist numerisch auf Grund komplexer anatomisch-physiologischer Strukturen kaum zulässig und faßbar, gilt aber praeter propter für das "starre", wie für das im Durchmesser veränderliche System des Blutkreislaufs.

Das Grundmodell einer laminaren Strömung n. Abb. 1 führt zu einer Ergänzung im Zusammenhang mit der Strömung in Kapillaren.

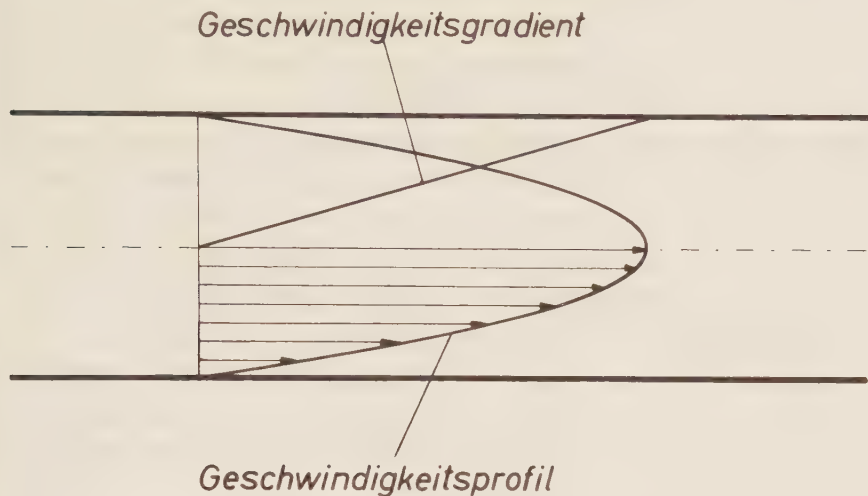


Abb. 2 Modell einer laminaren Strömung in einer Kapillare

Wieder unter der Voraussetzung, daß die Flüssigkeit die Kapillarwand benetzt, ist nach Modell 1 zu erwarten, daß durch das Anhaften der der Kapillarwand aufliegenden Schichten ein zur Kapillarmitte hin steigender Geschwindigkeitsgradient sich einstellt. Konzentrisch sich ineinander verschiebende zylindrische Flüssigkeitsschichten erzeugen ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil. Durch diese Nichtlinearität des Geschwindigkeitsprofils ergeben sich von der Kapillarwand zur Kapillarachse eine Reihe unterschiedlicher Fließgeschwindigkeiten und damit unterschiedlicher Schergrade, die das Kapillarviskosimeter zur Untersuchung von nichtnewtonschen Flüssigkeiten nahezu untauglich machen (SCHMID-SCHÖNBEIN 1970), und zwar insofern, als für die Apparatur kein einheitlicher Schergrad angegeben werden kann, auf den die scheinbare Viskosität definitionsgemäß zu beziehen wäre. Wohl aber lassen sich damit Änderungen der Viskosität beurteilen.

## 2.2 RHEOLOGIE DES BLUTES

Das Blut ist eine hochkonzentrierte Suspension von deformierbaren, scheibchenförmigen Partikeln, die in Gefäßen mit zum Teil variablem Querschnitt zirkuliert. Der Durchmesser dieser Gefäße liegt im Bereich des 1 bis 3000 fachen des Durchmessers eines roten Blutkörperchens (GOLDSMITH 1968). Im Vergleich mit anderen Modellsuspensionen von scheibchen- und kugelförmigen Partikeln besitzt das Blut eine bemerkenswert niedrige Viskosität, was nach eingehenden mikrooptischen Untersuchungen einer in vivo in Kapillaren beobachteten leichten Deformierbarkeit der Erythrozyten zuzuschreiben ist (KROGH 1959). Versuche mit in Aldehyden gehärteten Erythrozyten unterstreichen eindeutig die Richtigkeit dieser Hypothese (CHIEN 1967).

Einen weiteren spektakulären Nachweis dafür haben BULL und BRAILSFORD (1975) angegeben. Sie "fangen" mit Hilfe von Fibrinfäden Erythrozyten aus einer strömenden Suspension, die sich nahezu widerstandslos wie ein Wäschestück um die "gespannten" Fibrinfäden schlingen können.

Die scheinbare Viskosität des Blutes wird im Wesentlichen durch vier Faktoren bestimmt: Durch

- a) die Viskosität des Plasmas,
- b) die Konzentration und Größe der suspendierten Partikel,
- c) die Deformierbarkeit und Aggregationstendenz der Erythrozyten,
- d) das Verhalten in der terminalen Strombahn.

Die Viskosität des Plasmas liegt bei 37°C im Mittel bei 1,2 cP. Kristalloide Bestandteile tragen auf Grund ihres niedrigen Molekulargewichtes und ihrer geringen Größe wenig dazu bei, im Gegensatz zu den Plasmaproteinen, deren Größe ein Einfluß auf die Stromlinienausbildung zugeschrieben werden darf (CHIEN 1975). Bei einem Schergrad von nahezu 0 bis  $10^2 \text{ sec}^{-1}$  zeigt das Plasma newtonsches Verhalten. Erst bei höheren Werten zeigen sich Tendenzen, die auf strukturviskositäre Eigenschaften des Plasmas hinweisen.

Leukozyten und Thrombozyten tragen normalerweise nicht nennenswert zur Konzentration der im Blut suspendierten Partikel bei, so daß das Hauptaugenmerk dem Verhalten der Erythrozyten zuzuwenden ist.

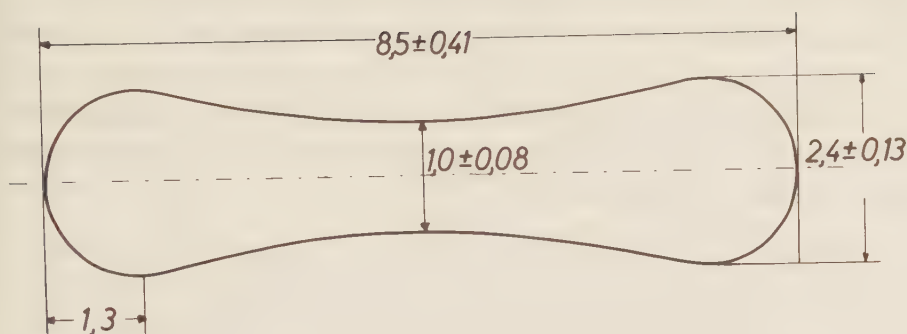


Abb. 3 Geometrie der Erythrocyten des Menschen nach PONDER  
Maße in  $\mu$  Aus Y. C. FUNG 1966

Die Dimensionen eines normalen menschlichen Erythrozyten sind wie folgt (FUNG 1966):

|                |                |         |
|----------------|----------------|---------|
| Durchmesser    | $8,5 \pm 0,41$ | $\mu$   |
| max. Dicke     | $2,4 \pm 0,13$ | $\mu$   |
| min. Dicke     | $1,0 \pm 0,08$ | $\mu$   |
| gesch. Oberfl. | $163$          | $\mu^2$ |
| Volumen        | $87$           | $\mu^3$ |
| Hb             | $7$            | cP      |

Der osmotische Druck hängt ab von der Hb-Konzentration und dem pH. Die Ruheform eines bikonkaven Scheibchens, die der Erythrozyt unter physiologischen Bedingungen einnimmt, hat zu einer Reihe von Untersuchungen und Spekulationen geführt. Eine Hypothese besagt, daß durch die bikonkave Form der Gasaustausch begünstigt würde (PONDER 1948). Neuere Untersuchungen von BRAASCH (1971) führen zu der Annahme, daß die bikonkave Form des Erythrozyten auf seine Membraneigenschaften zurückzuführen sei. Er geht davon aus, daß der bikonkave Diskus einen Gleichgewichtszustand zweier Kräfte darstellt, einerseits einer sphärisch extendierenden Membranspannung, verursacht durch Lipidmoleküle, andererseits von Gradienten in der Oberflächenkraft, möglicherweise hervorgerufen durch unterschiedliche Benetzbarkeit der Membranoberfläche. Gestützt wird diese Theorie

durch Versuche mit oberflächenaktiven Substanzen, deren Applikation zu einer reversiblen Deformation der Erythrozyten im Sinne stechapfelförmiger bzw. kugeli-ger Varianten geführt hat. Die Konzentration der Erythrozyten im suspendieren- den Plasma ist nach eingehenden Messungen verschiedener Autoren ein gewichti-ger Parameter, da sie unter anderem die Ausgangsbasis für interzelluläre Effekte darstellt (SCHMID-SCHÖNBEIN 1970).

Über die Deformierbarkeit der Erythrozyten ist eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden (GOLDSMITH 1968, SCHMID-SCHÖNBEIN 1970, CHIEN 1975). Ausgangspunkt war die Beobachtung von KROGH (1959), daß Erythrozyten im ter- minalen Strombereich Gefäße passieren können, deren Durchmesser kleiner ist als der physiologische Eigendurchmesser der ruhenden Zelle, und daß die Erythro-zyten bei der Passage durch solch ein Gefäß eine Verformung erleiden, was eine leichte Deformierbarkeit des Erythrozyten voraussetzen würde. Osmotische Quel- lungsversuche haben gezeigt, daß die Membran zwar leicht deformierbar, ihre Be-anspruchbarkeit auf Dehnung jedoch außerordentlich gering ist. Sie bewegt sich in einer maximalen Oberflächenzunahme von 10 %. Weitere Dehnung führt zum Platzen des Erythrozyten (BRAASCH 1971). Durch osmotische Schwellung in hypo- tonem Medium ergab sich eine zunehmende Viskosität von Erythrozytensuspensio- nen und eine schlechtere Deformierbarkeit, was durch Filtrationsversuche eindeu- tigt unter Beweis gestellt wurde (CHIEN 1975). Auch die Schrumpfung in hypert onem Medium erbrachte eine zunehmende Viskosität des Blutes, vermutlich bedingt durch eine Eindickung des Zellinhaltes und Ausbildung einer genarbten Oberfläche (BRAASCH 1971). Daraus wurde geschlossen, daß die Verformbarkeit der Erythro-zyten eine Funktion der Relation Oberfläche/Zellvolumen darstellt. Veränderte Verformbarkeit konnte auch für verschiedene Erkrankungen nachgewiesen werden, wie beispielsweise für die Sichelzellanämie; bei diesem Krankheitsbild weisen oxygenierte Erythrozyten bikonkave Ruheformen auf, die desoxygenierten die für das Krankheitsbild typische Sichelform.

Zwei für die Physiologie der Blutmauserung außerordentlich wichtige Punkte konn-ten ebenfalls neuerdings experimentell belegt werden: erstens eine zunehmende Versteifung gealterter Erythrozyten und zweitens eine verminderte Verformbar-keit bei sinkendem pH. In Anbetracht der Tatsache, daß in der Milz ein erniedrigt-

ter pH gemessen wurde (CHIEN 1975), scheinen beide Phänomene einen wichtigen Selektionsmechanismus zur Sequestrierung gealterter und veränderter Erythrozyten darzustellen.

Rheoskopische Untersuchungen durch SCHMID-SCHÖNBEIN (1970) haben gezeigt, daß Erythrozyten im suspendierenden Plasma bei mittleren und niedrigen Schergraden sich aneinanderlagern und kurze geldrollenartige Ketten bilden, sogenannte Rouleaux. Diese können bei niedrigen Schergraden dann sekundär zu einem größeren dreidimensionalen Komplex vernetzen, der, bei vorsichtiger Veränderung des Schergrades, auf Stauchung und Dehnung belastet werden kann. Stärkeres Ansteigen des Schergrades führt zu einer Zerstörung des Komplexes und Zerfall in einzelne Aggregate, deren Größe sich in einem ständigen Fließgleichgewicht schergradabhängig einstellt, und die bei ausreichend hohen Schergraden gänzlich dispergiert werden können (SCHMID-SCHÖNBEIN 1970). Zur Ausbildung der Rouleaux ist der mechanische Kontakt durch Kollision von Erythrozyten notwendig; dispergierte Suspensionen, deren Strömung abrupt angehalten wird, zeigen keine Rouleauxbildung. Von größter Wichtigkeit erwies sich in Untersuchungen von GOLDSMITH (1968) und SCHMID-SCHÖNBEIN (1970) das Vorhandensein von hochmolekularen Bestandteilen wie zum Beispiel Albumin, Fibrinogen oder höhermolekularen Anteilen der Globulinfraction; Erythrozyten in Ringerlösung zeigen unabhängig vom Schergrad keine Aggregation (GOLDSMITH 1968, SCHMID-SCHÖNBEIN 1970). CHIEN (1975) postuliert mit Bezug auf elektronenoptische Studien, die eine überaus exakte Architektonik der Rouleaux enthüllten, daß die Aggregationsfähigkeit der Erythrozyten nicht nur von interzellulären hochmolekularen "Brückendotatoren", sondern auch von ihrer Flexibilität abhängt, da rigide Erythrozyten keine Rouleauxbildung zeigen. Greift man auf das Strömungsmodell nach Abb. 2 zurück und ergänzt es durch suspendierte nichtrigide Partikel, so läßt sich daran die Beanspruchung der Partikel auf Deformierung gut veranschaulichen. Durch die axialwärts schnelleren Schichten werden kugelförmige Partikel zum Rollen gebracht, Flüssigkeitstropfen rotieren stromlinienförmig-elliptisch im suspendierenden Medium; beide scheinen gegenüber den wandständigen langsameren Schichten "aufzuschwimmen", vergleichbar einem Autoreifen, der durch den Flüssigkeitsfilm einer nassen Fahrbahn abgehoben wird.

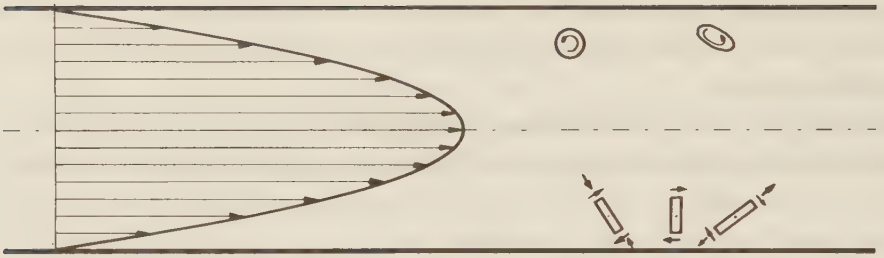


Abb. 4 Strömungsverhalten von kugelförmigen und scheibchenförmigen Partikeln sowie von Flüssigkeitstropfen in einer Kapillare (nach GOLDSMITH)

Scheibchenförmige Partikel unterliegen, je nach ihrer Orientierung in der strömenden Flüssigkeit Kräften, die sie - Flexibilität vorausgesetzt - stauchend, drehend und dehnend beanspruchen, wobei sie sich, um ihren eigenen Schwerpunkt kreisend, auf einer gegenüber ihren Enden "neutralen" Flüssigkeitslamelle fortbewegen (GOLDSMITH 1968).

#### Fließverhalten des Gesamtblutes

a) in Gefäßen, die groß gegenüber den Erythrozyten sind. Da die Aggregationsneigung abhängig ist vom Schergrad, von der Erythrozytenkonzentration, und damit von der Möglichkeit zur Kollision der Erythrozyten, die notwendig zur Ausbildung netzartiger Aggregate ist (SCHMID - SCHÖNBEIN 1970), ergibt sich in großen Gefäßen für das Blut ein charakteristisches Strömungsbild, das gekennzeichnet ist durch einen axialen, in seiner dreidimensionalen Vernetzung schergradabhängigen Kern, umgeben von einem wandständigen niedrigviskosen Gleitfilm (GOLDSMITH 1968). Diese Separation von zellulären axialmigrierten Bestandteilen und dem suspendierenden peripheren Medium, in der Literatur vielfach als "plasma skimming" beschrieben, ist abhängig vom Hämatokrit, von der Größe des Gefäßes und von der Fließgeschwindigkeit des Blutes (GOLDSMITH 1968). Abbildung 4 zeigt eine Abplattung des POISEUILLE'schen Strömungsparaboloids und eine Veränderung der Dicke der peripheren Plasmaschicht in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit. Periphere zellarme

Flüssigkeitslamellen in einer Dicke von  $8\text{ }\mu$  wurden für arterielle Blutgefäße bis zu einem Durchmesser von 1 mm nachgewiesen (GOLDSMITH 1968).

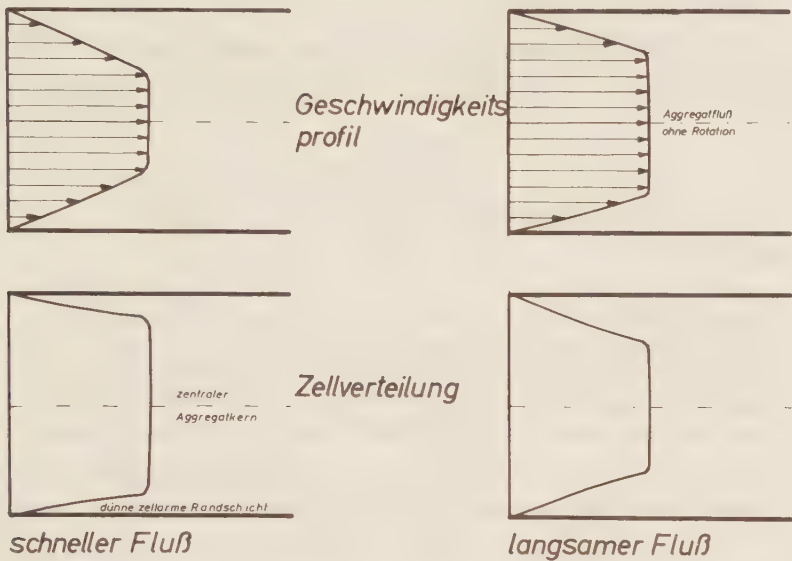


Abb. 5 Geschwindigkeitsprofile und Zellverteilung in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit nach GOLDSMITH

b) Gefäße in der Größenordnung von Erythrozyten.

Die Gefäße in der terminalen Strombahn weisen Durchmesser auf, die dem der Erythrozyten in Ruhe entsprechen und oftmals sogar noch kleiner sind. Mikrokinematographische Studien zeigten, daß in Gefäßen mit zellgleichem oder kleinerem Durchmesser in Stase ein wandständiges Abdichten der Lumina durch die bikonkaven Erythrozyten erfolgt. Mit Einsetzen der Strömung werden die Erythrozyten deformiert und nehmen je nach Fließgeschwindigkeit U-förmige, fingerhut- oder geschoßförmige Gestalt an (GOLDSMITH 1968).

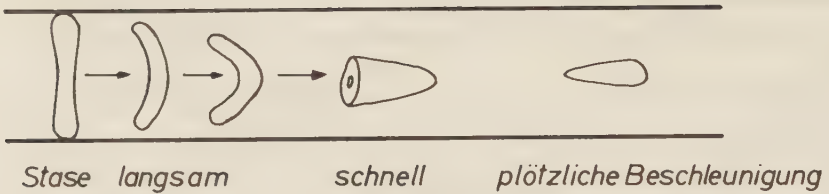


Abb. 6    Formveränderung eines Erythrozyten bei Beschleunigung  
nach GOLDSMITH

FAHRAEUS und LUNDQVIST (1931) fanden eine Abnahme der scheinbaren Viskosität des Blutes bei Röhrendurchmessern kleiner  $300 \mu$ . FAHRAEUS verwies auch auf einen niedrigeren Hämatokrit im Kapillarbereich gegenüber dem übrigen Blut vor und nach der kapillären Passage; er erklärt dieses Phänomen durch die schnellere Passage der zentral treibenden Erythrozyten im Vergleich zu den langsamen wandständigen Plasmaschichten. Die Abnahme der scheinbaren Viskosität im terminalen Strombereich, in der Literatur oft als FAHRAEUS-LUNDQVIST-Effekt beschrieben, wäre somit erklärbar als ein Absinken des Hämatokrits im terminalen Strombereich.

## 2.3 METHODIK

### 2.3.1 Kegel-Plattenviskosimeter

Zur Untersuchung der Viskosität stand ein Micro-Viscometer LVT-C/P der Firma Brookfield, Stoughton/Massachusetts zur Verfügung. Es handelt sich dabei um ein Kegel-Plattenviskosimeter nach WELLS (1961), dessen Aufbau und Funktion kurz beschrieben sei.

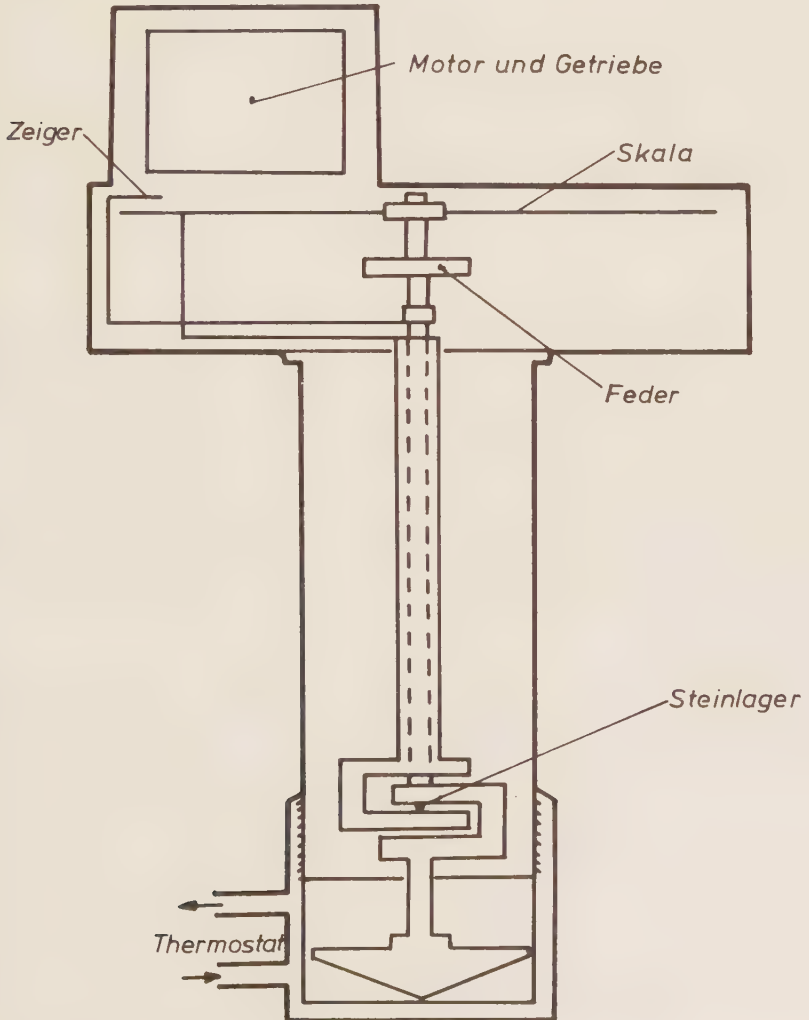


Abb. 7 Wells-Brookfield Viskosimeter im Schnitt

## Aufbau

Ein Synchronmotor setzt über ein mechanisches acht-stufiges Getriebe eine Skala in Bewegung, die ihrerseits mit einer Hohlachse verbunden ist, welche in einer zylindrischen Röhre nach unten verläuft. In einem reibungsarmen Steinlager ist eine Achse aufgehängt, die nach unten über ein Gewinde den Kegel trägt, und nach oben in der Hohlachse zurück zur Skala führt. Dort sind an dieser Achse ein Zeiger sowie eine konzentrische Kupfer-Beryllium-Feder befestigt, die über ihr zweites Ende mit der Skalenachse verbunden ist. Der Kegel wird über diese Feder in einem Becher mit planem Boden gedreht; der Abstand von Kegel und Platte ist durch einen Einstellring justierbar, der den Becher über ein feines Gewinde gegenüber dem Kegel zu heben und zu senken vermag. Der Becher wird von einem Befestigungsbügel fest gegen den Justierring gedrückt und verfügt zur Temperaturstabilisierung der Meßkammer über einen Wasserzu- und-ablauf.

## Funktion

Bei einer Röhrbewegung zwischen zwei ebenen Platten, deren eine sich zentrisch zur anderen um eine Achse dreht, existiert kein einheitlicher Geschwindigkeitsgradient über die ganze Plattenfläche hinweg, da bei gleichbleibender Schichtdicke und gleicher Winkelgeschwindigkeit von verschiedenen Punkten auf der Platte ihre Bahngeschwindigkeit zentrifugal zunimmt. Ersetzt man jedoch eine der Platten durch einen Kegel, so entsteht eine viskosimetrische Strömung bikonischer Flüssigkeitslamellen mit einem einheitlichen Geschwindigkeitsgradienten, da mit zentrifugalwärts zunehmender Bahngeschwindigkeit auch die Dicke der Flüssigkeitsschicht zunimmt.

Für alle denkbaren Punkte, die auf Kegel und Platte einander in Ruhe gegenüberliegen, ist der Quotient aus Geschwindigkeitsdifferenz und Abstand vom Zentrum und somit der Geschwindigkeitsgradient gleichbleibend, da ihr Geschwindigkeitsunterschied und ihr Abstand eine lineare Funktion ihrer Entfernung von der Kegelsachse sind. Dabei erhält man für die gesamte scherende Fläche einen einheitlichen Schergrad, der bei dem vorliegenden Gerät durch Erhöhung bzw. Erniedrigung der Kegeldrehzahl variiert werden kann. Die zwischen Kegel und Platte gleichmäßig gescherte Flüssigkeit bringt auf Grund ihrer Zähigkeit einen gewissen "Nachlauf" des Kegels gegenüber der Skala; dieser "Nachlauf" stellt sich ein als Gleich-

gewicht zwischen der bremsenden inneren Reibung der Flüssigkeit und dem Mitnahmemoment der geeichten Kupfer-Beryllium-Feder und kann über den Zeiger auf der Skala abgelesen werden. Da sich während des Meßvorgangs die Skala dreht, können Skala und Zeiger miteinander fixiert werden und bei abgeschaltetem Antrieb die Meßwerte exakt abgelesen werden.

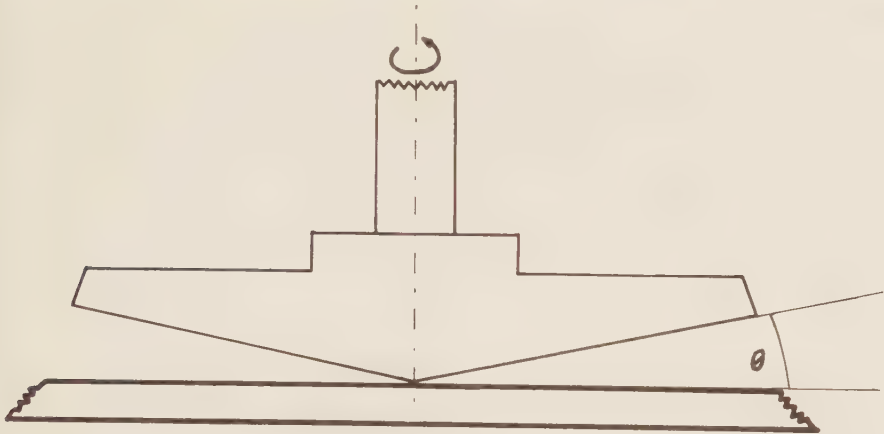


Abb. 8 Scherungsgeometrie im Kegel-Platten-Viskosimeter

Die mathematische Erfassung der Viskosität im Kegel-Plattenviskosimeter ergibt sich definitionsgemäß als Quotient aus Scherkraft und Schergrad. Die Scherkraft errechnet sich nach

$$K = \frac{T}{\frac{2}{3} \pi r^3} \quad (6)$$

wobei T der prozentuale Federdruck bezogen auf den vollen Skalenausschlag und r der Kegelradius ist. Der Schergrad ergibt sich als Quotient aus Winkelgeschwindigkeit des Kegels in rad/sec und dem Kegelwinkel  $\varnothing$  in Grad.

$$\gamma = \frac{W}{\sin \varnothing} \quad W = 2 \pi N / 60 \quad (7; 8)$$

Somit ergibt sich die Viskosität in cP zu

$$\eta = \frac{T \cdot \sin \varnothing}{\frac{2}{3} \pi r^3 \cdot W} \cdot 100 \quad (9)$$

### Eichung

Das Wells-Brookfield Viskosimeter ermöglicht nach Angaben des Herstellers eine Meßgenauigkeit von 1% und eine Reproduzierbarkeit von 0,2%. Um sicher zu gehen, daß die Skalenwertangaben des Herstellers zuverlässig sind, wurden bei  $20^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  die Viskosität von 3-Methylbutanol-1, Butanol, Isopropanol und Dioxan (sämtliche Flüssigkeiten von der Firma Merck Chemie, Darmstadt, als "pro analysi" spezifiziert), bei  $230 \text{ sec}^{-1}$  mehrfach gemessen und nach Werten aus LANDOLT-BÖRNSTEIN eine Eichkurve erstellt, die ausgezeichnete Übereinstimmung mit den vom Hersteller angegebenen Skalenwerten ergab, so daß der Zeigerausschlag direkt als Viskositätswert in cP abgelesen werden konnte und eine Umrechnung unnötig war.

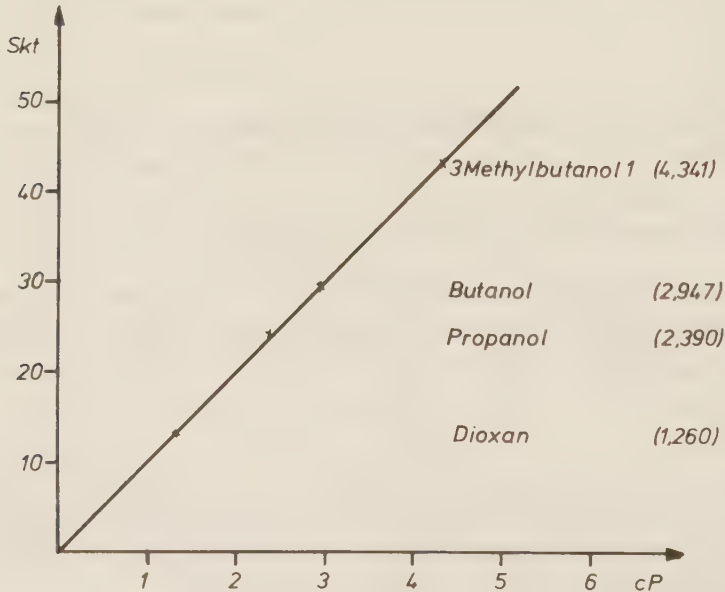


Abb. 9 Eichkurve für Wells-Brookfield-Viskosimeter bei  $20^{\circ}\text{C}$

### Aufbereitung der Blutprobe

Gemessen wurde Kaninchenblut bzw. Menschenvollblut von Probanden mit dermatologischen Erkrankungen, das zu 4 % mit einer 7,5 %igen EDTA-Lösung als Antikoagulans versetzt wurde. Vorversuche ergaben diese Konzentration als Voraussetzung für eine gerinnungsfreie Probe ebenso wie eine kräftige Durchmischung unmittelbar während der Entnahme des Blutes. Nach Untersuchungen von CHIEN (1975) sind EDTA und Heparin frei von Wirkungen auf die Viskosität des Blutes, während Oxalsäure und Citrat durch osmotische Effekte das durchschnittliche Zellvolumen und den Hämatokrit verändern können. Das antikoagulierte Vollblut wurde mit einer Spritze durch ein Filter mit einem Porendurchmesser von 0,1 mm gedrückt, um auch kleinste Blutgerinnsel zu eliminieren, die sich unter Umständen trotz aller Vorsichtsmaßnahmen hätten bilden können. Als Leer- und Kontrollansatz wurden 20 ml Blut in ein Becherglas gegeben und mit 2 ml des Lösungsmittels der Pharmakonlösung versetzt. In der Regel wurde isotone Natriumchloridlösung als Lösungsmittel verwendet, lediglich bei Benzaron wurde Natriumhydroxyd als zusätzlicher Lösungsvermittler hinzugefügt, was jedoch nach eingehenden Kontrollen auf den pH der Blutprobe dank ihrer Puffereigenschaften keinen Einfluß hatte. Zur Untersuchung der Wirkung des Pharmakons wurden ebenfalls 20 ml Blut in ein Becherglas gegeben und 2 ml der Pharmakonlösung zugesetzt. Von Kontrollansatz und Pharmakonansatz wurde jeweils der Hämatokrit bestimmt. War die zur Verfügung stehende Gesamtblutmenge ausreichend, so wurden verschiedene Konzentrationen untersucht und die Ansätze bis kurz vor Versuchsbeginn im Kühlschrank verschlossen bei 4°C gelagert. Vor Beginn und für die Dauer der Messungen wurde das Blut in einem Wasserbad von  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  inkubiert und dabei verschlossen von einer feuchten Folie mit einem Glasrührer gerührt, um Sedimentations- und Verdunstungseffekte zu verhindern, die den Ablauf der Messungen empfindlich stören können.

### Durchführung der Messungen

Von dem bei  $37^{\circ}\text{C}$  inkubierten und ständig gerührten Blut wurden mit einer Spritze ohne Kanüle (um ein Platzen von Erythrozyten zu verhindern) vorsichtig jeweils ein Milliliter entnommen und in den temperierten Becher gegeben, der zuvor

exakt nach Angabe des Herstellers auf richtigen Abstand zur Kegelspitze justiert und vor Beginn jeder Messung sehr sorgfältig mit reichlich Aqua destillata abgespült und abgetrocknet wurde. Der mit Blut gefüllte Becher wurde mit Hilfe eines schwenkbaren Arretierbügels an dem Gerät fixiert und das Kegel-Plattenviskosimeter bei einer Drehzahl von 60/min in Bewegung gesetzt, was einem Schergrad von  $230 \text{ sec}^{-1}$  entspricht. Dieser Schergrad wurde gewählt, weil man bei einer Drehzahl von 60 Upm den für analoge Zeiger-Feder-Meßwerke wichtigen größtmöglichen Ausschlag erreichen konnte und Änderungen der Viskosität durch den größeren Zeigerausschlag besser zu beurteilen sind. Zudem ermöglicht der Schergrad von  $230 \text{ sec}^{-1}$  eine Messung des Blutes in einem Strömungszustand, bei dem die Erythrozytenaggregate noch nicht völlig dispergiert sind (SCHMID-SCHÖNBEIN 1970).

Nach einer Scherzeit von drei Minuten wurden Zeiger und Skala miteinander verkoppelt und der Viskositätswert abgelesen. Diese Scherzeit wurde gewählt, da sich nach dieser Zeit die Blutprobe gleichmäßig erwärmen und durchmischen konnte, während Sedimentationseffekte noch keine Rolle spielten (siehe auch RAND et al. 1964). Von Leerwert und Pharmakonprobe wurden je drei Messungen durchgeführt und daraus der Mittelwert berechnet.

### 2.3.2 Kapillarviskosimeter

Parallel zu den Messungen am Kegel-Plattenviskosimeter wurde die Viskosität mittels eines Kapillarviskosimeters überprüft. Eine Kapillare von 30 cm Länge und einem mittleren Durchmesser von 0,92 mm wurde von einer klaren Plexigasklemme in einem Wasserbad von  $37^{\circ}\text{C}$  gehalten. Die Ausflußöffnung mündete in ein Auffanggefäß, das über ein Röhrchen mit dem atmosphärischen Zimmerdruck in Verbindung stand. Der Zufluß zur Kapillare erfolgte von einem in die Klemme eingebauten durchsichtigen Verteilerkopf, an den außerdem ein durch das Wasserbad thermostatisierter Druckfühler und der Zulauf aus einem Wärmetauscher angeschlossen waren. Der Wärmetauscher bestand aus sechs Wicklungen eines Silikonschlauches mit einer lichten Weite von 3 mm auf einem Plexigaskern. Der Druckfühler konnte über einen Zweivegehahn entweder über den Verteilerkopf mit der Kapillare oder zum Eichen mit einem Quecksilbermano-

meter verbunden werden. Die Blutprobe wurde mit Hilfe einer Motorspritze bei einer konstanten Strömungsgeschwindigkeit von 4 ml/min durch Wärmetauscher und Kapillare geschoben, und der Druck vor der Kapillare mittels eines elektronischen Druckfühlers gemessen. Sie wurde "geführt" von physiologischer Kochsalzlösung, da sich eine "lockere Führung" durch Luft auf Grund der bereits auftretenden Windkesselleffekte bei Vorversuchen als sehr nachteilig für die Meßgenauigkeit erwiesen hat.

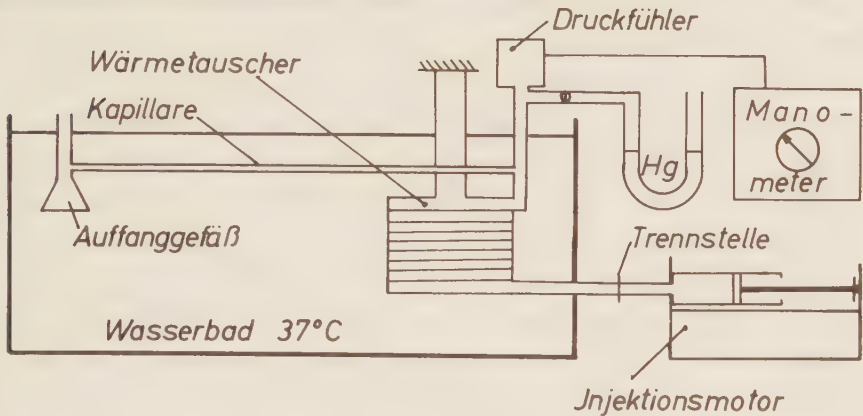


Abb. 10 Meßanordnung für das Kapillarviskosimeter

Mischungsartefakte im Grenzzonenbereich traten nicht auf, zumal die zum Messen zur Verfügung stehende Flußzeit bei einer Blutmenge von 3,5 ml ausreichend lange war und ein großer Sicherheitsabstand zur Mischungszone eingehalten werden konnte, was nicht zuletzt auch durch die Verwendung von ausschließlich durchsichtigem Material beim Versuchsaufbau möglich war.

#### Eichen

Zwei Stunden vor Versuchsbeginn wurden das Wasserbad und das elektronische Manometer eingeschaltet um vor allem bei letzterem durch Erreichen der Betriebstemperatur thermische Schwankungen der Anzeige auszuschließen. Als wichtige Voraussetzung zur Erzielung reproduzierbarer Ergebnisse, erwies sich auch eine thermische Stabilisierung des Druckfühlers im Wasserbad. Zur Eichung,

wie auch zum Messen überhaupt, wurde die Zuleitung zum Druckfühler mit physiologischer Natriumchloridlösung luftblasenfrei gefüllt, über einen Zweiwegehahn mit einem Quecksilbermanometer verbunden und auf 100 mm Hg abgeglichen. Zur Eichung in cP wurden mehrfach durch die Kapillare Saccharoselösungen verschiedener Konzentrationen geschoben, deren Viskosität in cP vorher mit Hilfe des Brookfield-Viskosimeters ebenfalls mehrfach bestimmt worden war, und eine Eichkurve erstellt.

Die Eichkurve wurde im Laufe der Zeit mehrfach neu überprüft und es ergab sich eine sehr gute Konstanz.

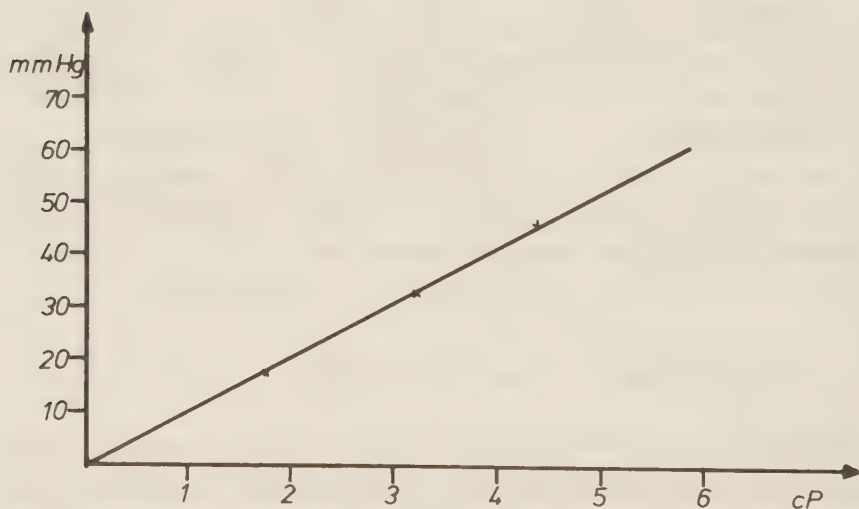


Abb. 11 Eichkurve für das Kapillarviskosimeter bei 37°C

Eichung mit Hilfe des Brookfield-Viskosimeters über Saccharoselösung

#### Aufbereitung der Blutprobe

Die Aufbereitung der Blutprobe war identisch mit der des Kegel-Plattenviskosimeters, das heißt für beide Apparaturen wurden die Proben für Leerwert und Pharmakonversuch aus ein und demselben Gefäß entnommen um damit auch geringste Schwankungen hinsichtlich Hämatokrit und Pharmakonkonzentration durch getrennte Ansätze auszuschalten.

### Durchführung der Messung

Vor jeder Messung wurde mit einer Wasserstrahlpumpe durch Kapillare, Wärmetauscher und Verteilerkopf reichlich heißes Wasser gezogen, das restliche Wasser mit Methanol extrahiert und die gesamte Vorrichtung im Trockenschrank 5 Minuten mit aspirierter Warmluft getrocknet. Dann wurde sie wieder mit dem Druckfühler zurück in das Wasserbad gesenkt und dort 5 Minuten zum Wärmeausgleich belassen. Die isotone Natriumchloridlösung in der Druckfühlerleitung war immer soweit zu ergänzen, daß durch das Einstromen des Blutes in den Verteilerkopf einerseits keine Natriumchloridlösung sich mit dem Blut mischen konnte, und andererseits keine Luftblasen in der Meßleitung den Versuchsablauf zu stören vermochten. Nachdem an einer Trennstelle die Motorspritze mit isotoner Kochsalzlösung von  $37^{\circ}\text{C}$  aufgefüllt worden war, konnten mit einer Spritze 3 ml der gerührten Blutprobe von  $37^{\circ}\text{C}$  über den Zuleitungsschlauch in den Wärmetauscher eingebracht und die Trennstelle geschlossen werden. Auf Blasenfreiheit wurde streng geachtet. Da Blutproben und Meßapparatur auf  $37^{\circ}\text{C}$  eingestellt waren, konnte um Sedimentationseffekte zu vermeiden, die Motorspritze sofort eingeschaltet und nach Austritt der ersten Blutstropfen aus der Kapillare in das Auffanggefäß der Druck vor der Kapillare abgelesen werden, der über die Eichkurve leicht in cP umzurechnen war. Der Druck vor der Kapillare war allein abhängig von der Viskosität des Blutes, da Temperatur, Röhrengometrie und Strömungsvolumen konstant waren. In Anlehnung an das OHM'sche Gesetz galt also, daß für ein konstantes Strömungsvolumen I der Druck P proportional dem Widerstand der Flüssigkeit war. Von jedem Leerwert- und Pharmakonansatz wurde je dreimal die Viskosität und daraus das arithmetische Mittel errechnet.

### 2.3.3 Versuche zur Verformbarkeit von Erythrozyten mit Polykarbonat-Filtern

Mit Hilfe der Polykarbonatfiltermethode sollte untersucht werden, inwiefern sich durch Pharmaka Flußwiderstand und Deformierbarkeit der Erythrozyten beeinflussen lassen. Polykarbonatfilter besitzen Poren, die kleiner als der physiologische Ruhezelldurchmesser sind, so daß die Erythrozyten bei der Passage durch diese

Filter eine Deformation erleiden. Die Durchflußzeit ist somit ein Maß für die Filtrier- und Verformbarkeit der Erythrozyten. Diese Methode wurde zuerst von GREGERSEN (1967) angegeben, und von FELIX und REMIEN (1976) nach SCHMID-SCHÖNBEIN (1973) modifiziert.

#### Die Filter

Verwendet wurden Nucleopore<sup>R</sup>-Filter mit einem Porendurchmesser von  $5\text{ }\mu$  (General Electric Company, Pleasantown, California). Unter dem Mikroskop bei 800-facher Vergrößerung zeigen sich kreisrunde Poren, die überwiegend einzeln, aber nicht sehr gleichmäßig über die Filterfläche verteilt sind, sowie Zwillings-, Drillings- und Vierlingsporen, die ineinander konfluieren oder nur eng beieinander stehen. Ultramikroskopische Studien über Nucleopore<sup>R</sup>-Filter von SCHMID-SCHÖNBEIN (1973) zeigten, daß der mittlere Porendurchmesser  $4,78\text{ }\mu$  bei einer Standardabweichung von  $0,49\text{ }\mu$  beträgt. Die Zahl der Doppelporen lag bei  $24,1 \pm 6,9\%$ , der Triplets bei  $4,1 \pm 2,5\%$  und der Quadruplets bei  $1,2 \pm 1,4\%$ . Das heißt mit anderen Worten, daß 30 % aller Poren groß genug sind, um Erythrozyten ohne Deformation passieren zu lassen. SCHMID-SCHÖNBEIN (1973) beziffert die zur Erythrozytenpassage verbleibende Filterfläche mit 4,5 %.

Ein zylindrisches Zulaufgefäß, das mit einer Dichtung wasserdicht an eine Versorgungsplatte geschraubt ist, erhält aus dieser Platte drei Zuflüsse. Einer führt aus einer 1 ml Spritze die Blutprobe in das Gefäß, der zweite, - über einen Hahn zu öffnen, - die Druckluft von konstant 5 cm Wassersäule, und der dritte, - ebenfalls über einen Hahn, - isotone Kochsalzlösung, die im Wasserbad durch einen Wärmetauscher temperiert wird und unter Druck steht. Nach unten zu verengt sich das Zulaufgefäß trichterförmig und endet in einer zylindrischen Bohrung von 6 mm Durchmesser. Gegen das untere Ende des Zulaufgefäßes drückt eine Überwurfmutter das Auffanggefäß, das ebenfalls eine zentrische Bohrung von 6 mm Durchmesser aufweist. Zwischen beiden Gefäßen ist mittels einer Dichtung der Nucleopore-Filter dank der Überwurfmutter verdrehungs- und zerrungsfrei eingespannt, und trennt, ebenfalls dicht gegenüber dem Wasserbad, das Zulaufgefäß vom Auffanggefäß. Im Auffanggefäß führt von der zentralen Bohrung ein Schlauchsegment auf den Boden, an dem das filtrierte Blut vom Filter weggeleitet wird

um Tropfenbildung und pulsierenden Fluß zu vermeiden. Ferner durchbrechen das Auffanggefäß zwei Bohrungen, über die es durch Schläuche mit dem Plethysmographen und mit einer Absaugvorrichtung in Verbindung steht. Sämtliche Teile mit Ausnahme der Überwurfmutter sind aus poliertem Plexiglas gearbeitet um den Versuchsablauf optisch überwachen zu können.

Die Meßkammer

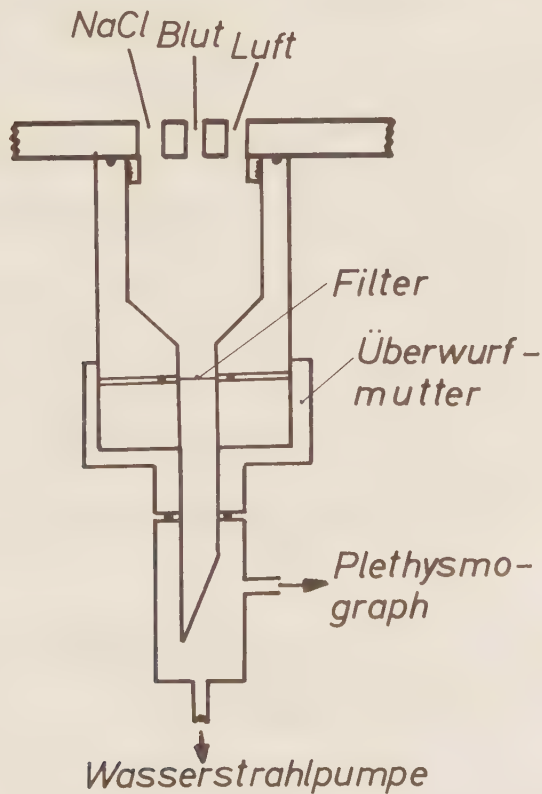


Abb. 12 Meßkammer schematisch

## Registrierung und Hilfsmethoden

Auf die beschriebene Art wurde gleichzeitig mit sechs Kammern gearbeitet (siehe Abbildung 13). Sie befanden sich in 37°C warmem Wasser. Konstante Druckluftverhältnisse werden über einen großen Pufferballon und ein Drosselventil, das 5 cm tief in das Wasserbad eintaucht, unter Kontrolle eines U-Manometers gewonnen. Der Druck von 5 cm Wassersäule entspricht näherungsweise physiologischen Verhältnissen in der terminalen Strombahn und soll die Beurteilung des Fließverhaltens unter physiologischen Schergraden ermöglichen. Mathematisch wäre er dafür als Druckdifferenz  $P_1 - P_2$  über die Porenlänge  $l$  des Filters zu bestimmen. Da jedoch ein Druck von weniger als 5 cm Wassersäule kaum befriedigend zu stabilisieren ist und außerdem der hydrostatische Druck der eingebrachten Blutprobe die Druckverhältnisse wesentlich stören würde, wurden 5 cm Wassersäule von SCHMID-SCHÖNBEIN (1973) als Kompromiß vorgeschlagen.

Während des Meßvorgangs wird der Plethysmograph mit der zugehörigen Kammer durch einen Schlauch verbunden. In seinem Inneren werden von einer Glühbirne zwei Fotowiderstände über eine austarierte Hebelblende gleichmäßig beleuchtet und diese gleichen in der Ausgangslage eine Meßbrückenschaltung ab. Wird durch eine Volumenverschiebung über einen extrem leichtgängigen Kolben die Hebelblende verstellt, so werden die Fotowiderstände ungleichmäßig belichtet, die Meßbrücke (Filbig FD 2) ist nicht mehr abgeglichen, und das Differenzsignal wird über einen linearen Analogverstärker einem Schreiber zugeführt (Mingograf Cardirex, Firma Siemens), der die Volumenverschiebung pro Zeiteinheit festhält.

## Eichung

Zum Eichen wird dem Plethysmographen eine Volumenverschiebung von 1 ml zugeführt und über den Empfindlichkeitsregler des Schreibers dieser Volumenverschiebung ein bestimmter Hub zugeordnet.

## Auswahl der Filter

Probelaufe von Filtern mit physiologischer Kochsalzlösung ergaben, daß zum Teil beachtliche Exemplarstreuungen existieren, die ein sinnvolles Vergleichen der Meßwerte von vorneherein unmöglich machen würden. Deshalb war es unumgänglich, die Filter mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung auszutesten und

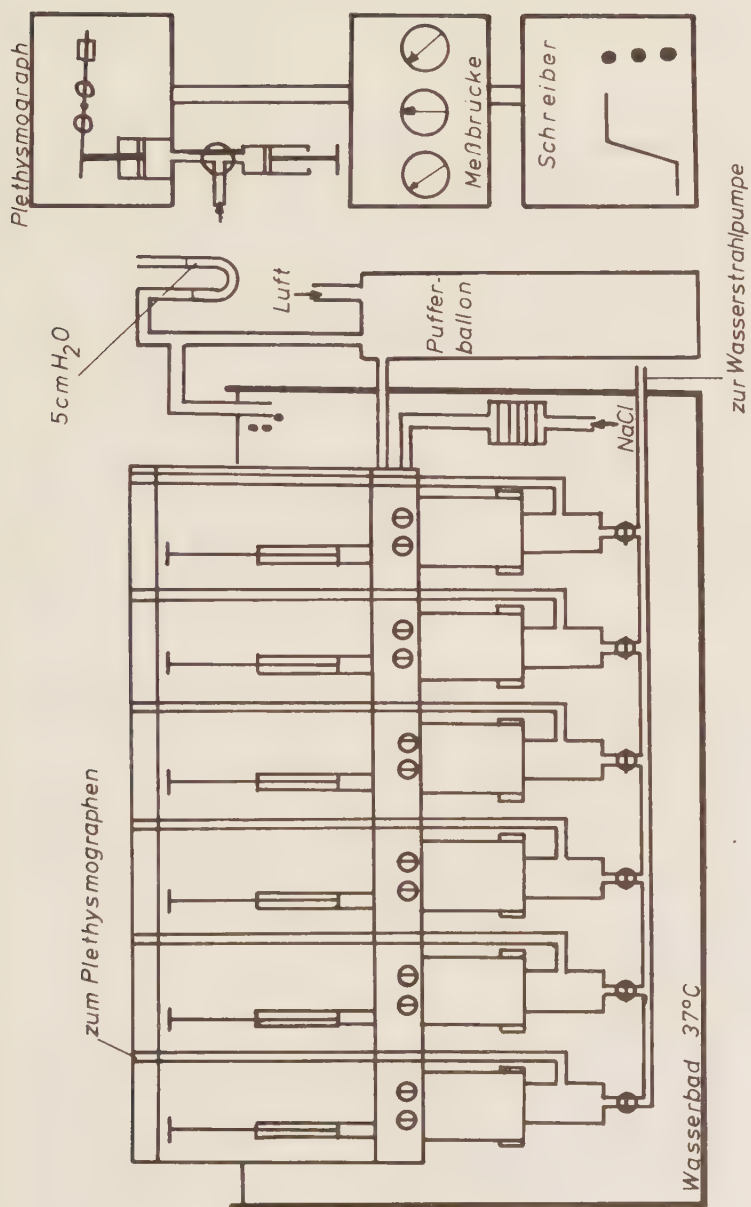


Abb. 13 Filtrationsversuch, schematisch

entsprechend den erhaltenen Kurvenscharen nach Flußzeiten zu sortieren; dies schien der einzig gangbare Weg um annähernd gleiche Filterausgangswerte zu erhalten, da ein Selektieren der Filter mit optischen Hilfsmitteln sich nicht bewährte.

#### Aufbereiten der Blutprobe

Das Blut der Probanden wurde zu 4 % mit einer 7,5 %igen EDTA-Lösung als Antikoagulans versetzt und bereits bei Entnahme aus der Vena cubitalis kräftig gemischt um Gerinnsel zu vermeiden. Die Blutprobe wurde anschließend 20 Minuten zentrifugiert, wobei sich wegen der relativ großen Radiusdifferenzen zwischen zentral und peripher kein sinnvoller Wert für die Beschleunigung (in g) angeben läßt. Das Plasma wurde abgehebert und in Zentrifugengläschen gefüllt. Überstehendes Restplasma auf den Erythrozyten wurde mit einer Kanüle abgesaugt und verworfen. Sodann wurden Erythrozyten und Plasma nochmals 20 Minuten zentrifugiert, von dem Plasma der sogenannte "buffy coat", ein Überstand von Leukozyten, abgesaugt und der Erythrozytenbrei abermals von überstehendem Plasma befreit. Zur definitiven Reinigung wurde dann das Plasma durch einen Filter mit einer Porengröße von  $1,2 \mu$  (Millipore RAW PO 2500) gepreßt. Zur Herstellung der Erythrozytensuspension wurde eine isotone Phosphatpufferlösung (Parpas) angesetzt:

90 g NaCl, 17,5 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und 6,5 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  wurden in einem Rundkolben mit Aqua destillata in Lösung gebracht und auf 1000 ml aufgefüllt.

Diese Standardlösung wurde mit 10 %iger NaOH Lösung auf einen pH von 6,9 eingestellt, 9,3 ml davon auf 100 ml mit  $\text{H}_2\text{O}$  aufgefüllt und gegebenenfalls auf einen pH von 7,4 ( $37^\circ\text{C}$ ) durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  oder Pufferlösung korrigiert.

Zur Durchführung der Versuche waren drei Ansätze nötig:

Ansatz I : Der Plasmaansatz setzte sich zusammen aus

5,6 ml Plasma

2,4 ml Parpas

0,8 ml NaCl beziehungsweise Pharmakonlösungsmittel oder gegebenenfalls 0,8 ml Pharmakonlösung und diente zur Bestimmung der Flußrate des Plasmas, gegebenenfalls unter Zugabe des zu prüfenden Pharmakons.

Ansatz II : Der Blutleerwert, eine 10 %ige Erythrozytensuspension

0,8 ml Erythrozyten

4,8 ml Plasma

2,4 ml Parpas

0,8 ml NaCl beziehungsweise Pharmakonlösungsmittel.

Aus der Flußrate der Erythrozytensuspension und der des Plasmaansatzes wurde die relative Flußrate als Quotient Flußrate Erythrozyten / Flußrate Plasma errechnet und zum Kontrollwert für unbehandeltes Blut bestimmt.

Ansatz III : Der Blut-Pharmakonansatz bestand aus

0,8 ml Erythrozyten

4,8 ml Plasma

2,4 ml Parpas

0,8 ml Pharmakonlösung

Auch hier wurde entsprechend dem oben gesagten die relative Flußrate des behandelten Blutes ermittelt und als Wert für das "therapierte Blut" festgesetzt.

### Versuchsdurchführung

Sechs vorselektierte Filter wurden in die Meßkammern eingespannt und die Apparatur in das auf 37°C eingestellte Wasserbad gesenkt. Nach 5 Minuten wurden von jedem Filter bei einem Druck von 5 cm Wassersäule je drei Kurven mit NaCl-Lösung zur nochmaligen Kontrolle geschrieben. Anschließend wurden in die Meßkammern paarweise dünne 1 ml Spritzen gefüllt mit Ansatz I, II und III eingesetzt, die auf Grund ihrer großen Oberfläche im Wasserbad einen relativ raschen Wärmeausgleich gestatten. Dadurch war es möglich, innerhalb kurzer Zeit die Meßkurven aller sechs Filter zu registrieren ohne Gefahr zu laufen, durch Sedimentationseffekte falsche Ergebnisse zu erhalten. Als entscheidender Vorteil dieser Meßmethode darf ferner gelten, daß die Bestimmung der Flußzeit frei von subjektiven Einflüssen war, wie etwa dem Problem, optisch exakt Beginn und Ende der Filtration zu bestimmen. Vielmehr ergab sich die Flußrate einfach aus der Steigung der Geraden, die vom Schreiber als Volumenverschiebung pro Zeit festgehalten wurde.

Vor dem nächsten Versuchsdurchgang wurden die Filter mit physiologischer Kochsalzlösung unter Zuhilfenahme der Absaugvorrichtung gespült, trockengesaugt und je drei neue Kurven mit Kochsalzlösung geschrieben um sicherzustellen, daß die Filtereigenschaften gleichgeblieben waren. Insgesamt wurden drei Versuchsdurchgänge pro Tag gemacht, wobei die paarweise Beschickung der Filter mit Ansatz I, II und III bei jedem Versuchsdurchgang vertauscht wurde um zeitliche Einflüsse, die gegebenenfalls die Messung beeinträchtigen konnten, auszuschließen. Die Messungen waren vier Stunden nach Entnahme des Blutes abgeschlossen. Die tägliche Reinigung der Filter erfolgte durch ein 24-Stunden-Bad in Chromschwefelsäure mit anschließender 24-stündiger Wässerung in Aqua destillata. Auf diese Art und Weise konnten die Filter bezüglich ihrer Konstanz mit Hilfe der NaCl-Kurven getestet, - maximal drei- bis viermal verwendet werden, bevor sie wegen Brüchigkeit, Rissen oder Verlangsamung der Flußzeiten verworfen wurden.

## 2.4 ERGEBNISSE

### 2.4.1 Darstellung:

#### 2.4.1.1 Werte des Kegel-Plattenviskosimeters und Kapillarkviskosimeters:

Aus den drei Meßwerten des Kontrollansatzes und des therapierten Blutes ("Pharmakon") wurde der Mittelwert errechnet und diese Mittelwerte in Gruppen entsprechend der Pharmakonzentration zusammengefaßt, Mittelwert und Standardabweichung errechnet und im gepaarten T-Test verglichen. Die Auswertung erfolgte nach STUDENT. Als Signifikanzschwelle wurde  $p = 0,05$  zugrunde gelegt, im Histogramm am Fuß der Säulen als P ausgewiesen.

#### 2.4.1.2 Ergebnisse der Filtrationsversuche von 10 %igen Erythrozytensuspensionen durch Nucleopore<sup>R</sup>-Polycarbonatfilter:

Aus den sechs Filterwerten wurde der Mittelwert der relativen Flußrate als Quotient aus  $v_{\text{susp}}/v_{\text{plasma}}$  gewonnen. Diese Tages-Mittelwerte wurden in Konzentrationsgruppen zusammengefaßt und Mittelwert sowie

Standardabweichung errechnet. Eine statistische Auswertung erschien auf Grund der großen Streuung der Filtereigenschaften nicht sehr sinnvoll.

#### 2.4.2 Nativblut vom Kaninchen

Wegen der geringen täglich zur Verfügung stehenden Blutmengen waren Vergleichsmessungen an den Filtern nicht möglich. Deshalb wurden die Versuche nur am Kegel-Plattenviskosimeter und am Kapillarviskosimeter durchgeführt.

##### 2.4.2.1 Aescin:

Betrachtet man die Einzelergebnisse, auf deren tabellarische Aufführung hier verzichtet werden soll, so zeigt sich, daß Aescin von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, konzentrationsabhängig die Gesamtblutviskosität erhöht, bei einer Konzentration von  $1,4 \cdot 10^{-4}$  mol/l sogar um ca. 15 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei dieser Konzentration war bereits makroskopisch eine leichte Hämolyse erkennbar. Eine äußerst geringfügige Verbesserung der Viskosität um  $0,03 \text{ cp} \pm 0,01$  war nur in wenigen Fällen zu beobachten, und zwar bei einer Konzentration von  $3,4 \cdot 10^{-5}$  mol/l.

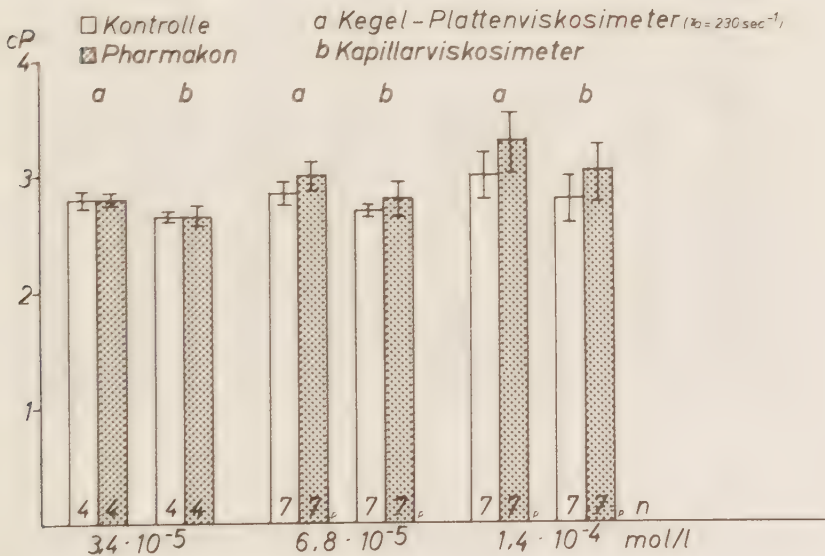


Abb. 14: Aescin / Nativblut vom Kaninchen

Das Histogramm in Abbildung 14 stellt die statistische Übersicht für das Pharmakon Aescin dar. Es zeigt deutlich eine konzentrationsabhängige Verschlechterung der Viskosität, die zum Teil hochsignifikant ist. Ferner soll bereits an dieser Stelle darauf verwiesen werden, daß die Ergebnisse von Kegel-Plattenviskosimeter und Kapillarviskosimeter sehr gut übereinstimmen.

#### 2.4.2.2 Hydroxyaethylrutoside (HR)

Die Applikation von HR am Kaninchenblut brachte eine etwas geringere Viskositätssteigerung mit sich, die auch in ihrer Konzentrationsabhängigkeit weniger ausgeprägt erscheint. Es zeichnen sich starke Wirkungsunterschiede innerhalb der einzelnen Konzentrationsgruppen, die vorerst kaum zu erklären sind.

Die histographische Übersicht in Abbildung 15 bestätigt die geringfügige Viskositätssteigerung und die große Streuung der Meßwerte. Eine statistische Signifikanz läßt sich nicht errechnen.

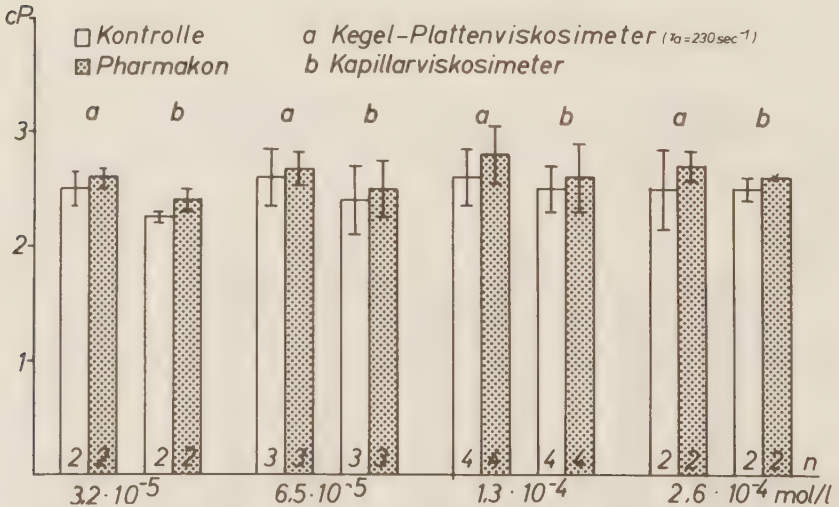


Abb. 15: Hydroxyaethylrutoside (HR) / Nativblut vom Kaninchen

### 2.4.3 Nativblut vom Menschen im Vergleich mit 10 %igen Erythrozytensuspensionen

#### 2.4.3.1 HR

Auch am Nativblut vom Menschen zeigt HR eine geringfügige Steigerung der Viskosität. Eine strenge Konzentrationsabhängigkeit läßt sich nicht feststellen, da auch hier innerhalb der Gruppen starke Schwankungen zu beobachten sind. Eine kaum nennenswerte Verbesserung der Viskosität um  $0,03 \text{ cP} \pm 0,01$  in drei Fällen erscheint unerheblich.

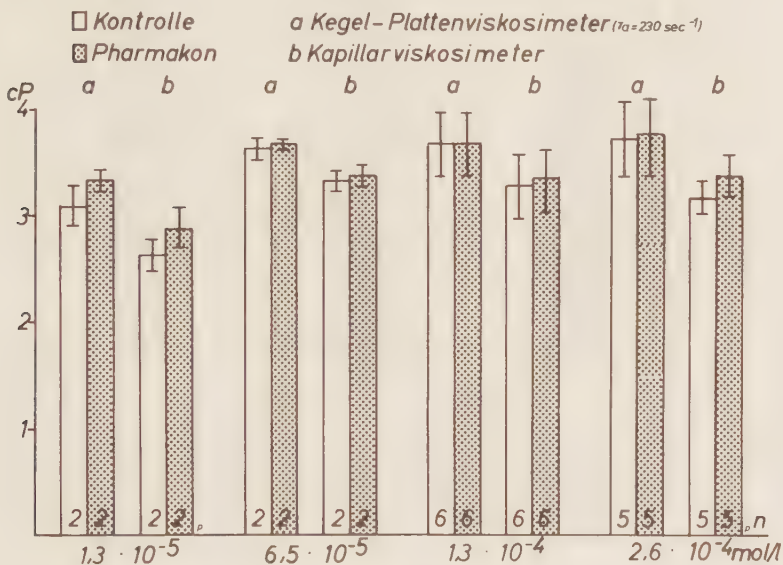


Abb. 16: Hydroxyaethylrutoside (HR) / Nativblut vom Menschen

Abbildung 16 bestätigt die Betrachtung der Einzelergebnisse und weist nur für zwei Gruppen - gemessen im Kapillarrisosimeter - eine Signifikanz von  $p \leq 0,05$  aus.

Im Filtrationsversuch (Abbildung 17) ist bei einer Konzentration von  $1,3 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$  eine leichte Verschlechterung der Erythrozytenflexibilität zu beobachten, während Konzentrationen von  $6,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$  be-

ziehungsweise  $1,3 \cdot 10^{-4}$  mol/l auf eine leichte Verbesserung hinweisen. Die große Streuung der Ergebnisse, die nicht zuletzt auch auf die Filter zurückzuführen sein dürfte, verpflichtet zu vorsichtiger Interpretation.

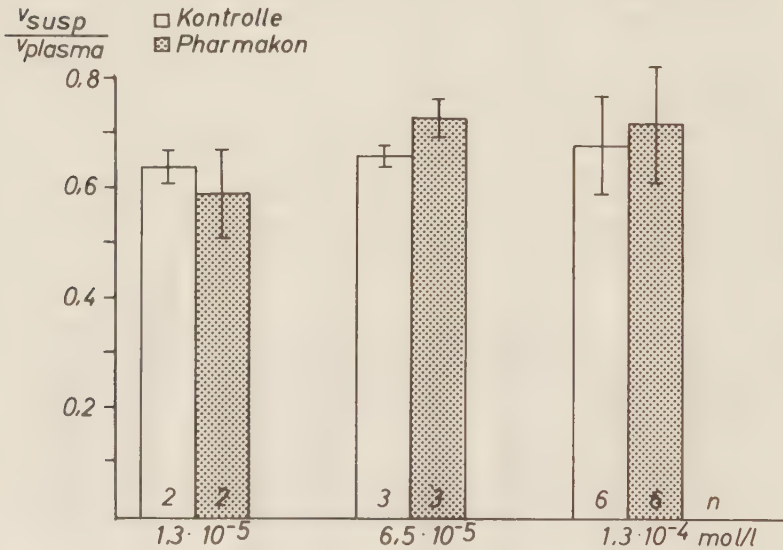


Abb. 17: Hydroxyaethylrutoside (HR) / 10 %ige Erythrozyten-suspension vom Menschen

#### 2.4.3.2 Benzaron

Ein Blick auf die einzelnen Tagesergebnisse zeigt für eine Konzentration von  $3,8 \cdot 10^{-5}$  mol/l eine sehr geringe Wirksamkeit von Benzaron, die sich jedoch ab  $7,6 \cdot 10^{-5}$  mol/l deutlich im Sinne einer Verschlechterung der Vollblutviskosität abzuzeichnen beginnt. Bei  $3,8 \cdot 10^{-4}$  mol/l steigt die Viskosität schließlich um mehr als 10 % gegenüber dem Ausgangswert.

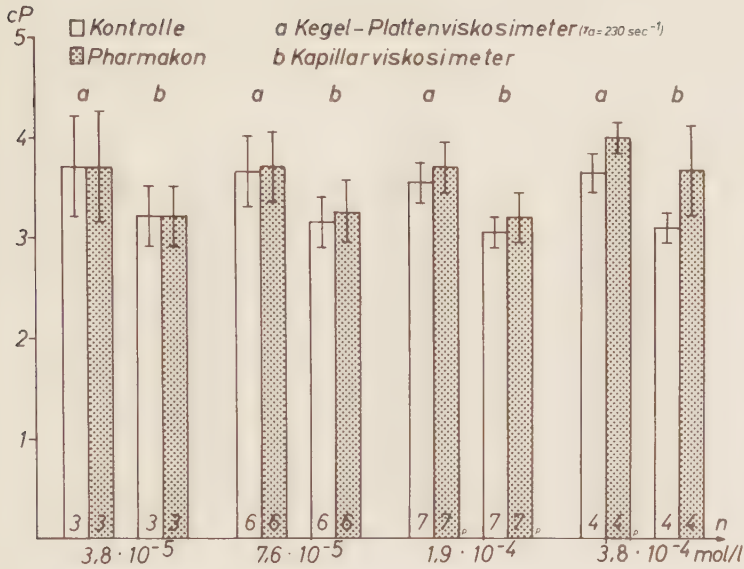


Abb. 18: Benzaron / Nativblut vom Menschen

Abbildung 18 zeigt die an beiden Meßapparaturen gewonnenen Ergebnisse in guter Übereinstimmung, und die für die höheren Konzentrationen errechnete Signifikanz.

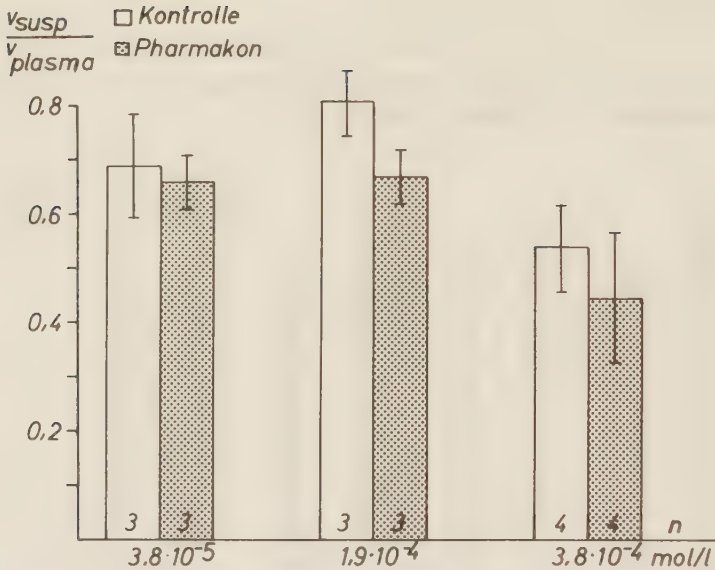


Abb. 19: Benzaron / 10 %ige Erythrozytensuspension vom Menschen

Die Filtrationsversuche zeigen gemäß Abbildung 19 eine erhebliche Verschlechterung der Erythrozytenflexibilität in Abhängigkeit von der erreichten Konzentration des Pharmakons. Als "Nebefund" zeigt sich im Histogramm deutlich eine Schwankung der relativen Flußrate, in erster Linie bedingt durch unterschiedliche Filtereigenschaften, die trotz Vorselektierens der Filter mit NaCl-Lösung nicht abzufangen war.

#### 2. 4. 3. 3 Pentoxifyllin:

Pentoxifyllin bewirkt in allen zur Überprüfung gelangten Konzentrationen ausnahmslos eine Zunahme der Gesamtblutviskosität. In der Mehrzahl der Fälle liegt sie zwischen 5 - 15 % gegenüber dem Ausgangswert, seltener waren Steigerungen unter 5 %. Die Übersicht in Abbildung 20 zeigt, daß die Wirkung des Pentoxifyllins von den applizierten Dosen kaum abhängig zu sein scheint.

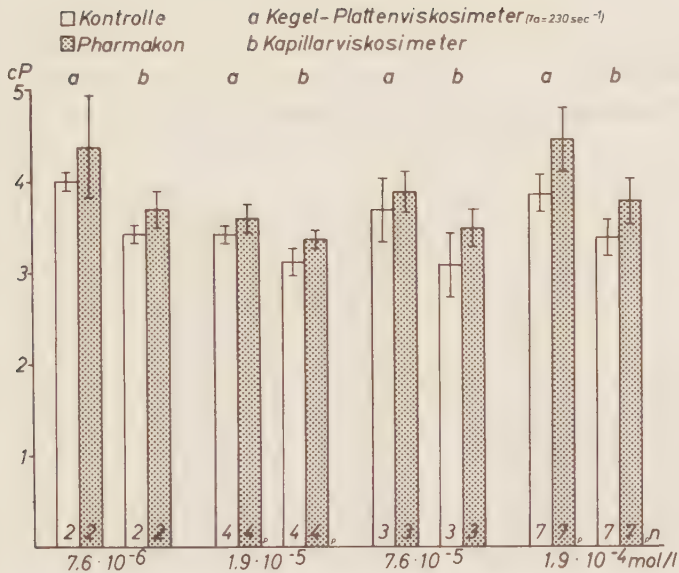


Abb. 20: Pentoxifyllin / Nativblut vom Menschen

Im Gegensatz dazu zeichnet sich gemäß Abbildung 21 bei den Filtrationsversuchen eine Tendenz zur Verbesserung der Erythrozytenflexibilität ab, repräsentiert durch eine geringfügige Zunahme der relativen Flußrate bei höheren Konzentrationen des Pharmakons.

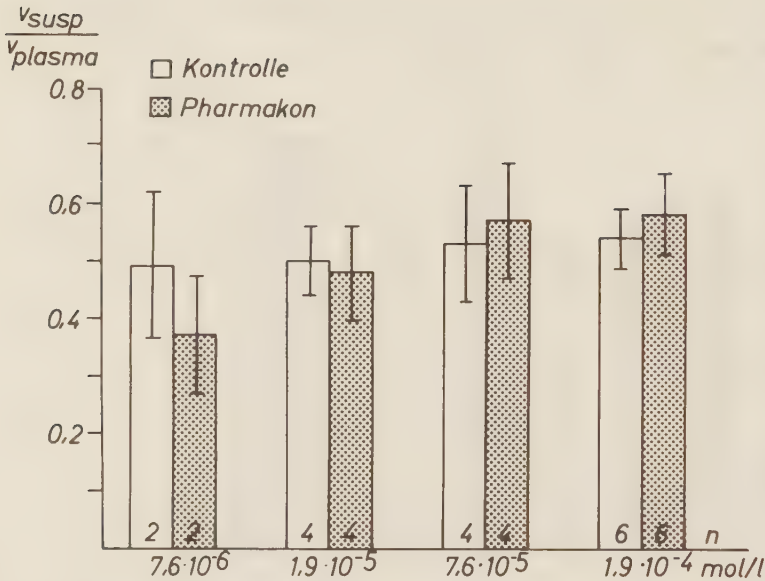


Abb. 21: Pentoxifyllin / 10 %ige Erythrozytensuspension vom Menschen

Stellvertretend für die einander zu widersprechen scheinenden Histogramme von Abbildung 20 und 21 sei ein Einzelfall kurz beschrieben. Ein Patient, dessen klinische Diagnose auf Psoriasis lautete, stellte sich dreimal als Blutspender zur Verfügung. Bei allen drei Versuchen - einmal bei einer Konzentration von  $1,9 \cdot 10^{-5}$  mol/l und zweimal bei  $7,6 \cdot 10^{-5}$  mol/l - trat unter Pentoxifyllin eine erhebliche Zunahme der relativen Flußrate im Filtrationsversuch auf. Bei den parallel dazu laufenden Messungen der Gesamtblutviskosität war in beiden Apparaturen jedoch ebenso regelmäßig ein bemerkenswerter Anstieg der Viskosität zu beobachten. Ein daraufhin angefertigtes Blutbild blieb ohne auffälligen Befund. Aus verständlichen Gründen war es wegen des relativ hohen Blutbedarfs - ca. 100 ml pro Tag - nicht möglich, den Patienten während der Zeit meiner Versuche zu weiteren Untersuchungen zur Ader zu lassen, um neben Pentoxifyllin auch mit Benzaron und HR weitere Studien über deren Wirksamkeit zu betreiben.

### 3.0 DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß keines der Pharmaka HR, Benzaron und Pentoxifyllin in der Lage ist, die Gesamtblutviskosität von Patienten mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen günstig zu beeinflussen, sondern daß mit steigender Konzentration die Gesamtblutviskosität zum Teil signifikant verschlechtert wird. Vorversuche mit Aescin und HR am Kaninchenblut brachten die gleichen Ergebnisse: leider konnte hier wegen der geringen zur Verfügung stehenden Blutmengen nur am Kegel-Plattenviskosimeter und Kapillarviskosimeter gemessen werden.

Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse stehen zum Teil im Widerspruch zu denen von HESS (1973), der nach Medikation von Pentoxifyllin in vivo eine signifikante Abnahme der Gesamtblutviskosität im Wells-Brookfield-Viskosimeter bei gleichem Schergrad festgestellt hatte. Man könnte daraus schließen, daß bei HESS (1973) "Nebeneffekte" und in therapeutischer Hinsicht sehr bemerkenswerte "Artefakte" den eigentlichen Primäreffekt auf die Gesamtblutviskosität nicht erkennbar werden lassen. Diese "Artefakte" könnten auf eine Hämatokritverschiebung und beziehungsweise oder Verminderung der intrazellulären Flüssigkeit der Erythrozyten zurückzuführen sein (HESS 1973). Es wäre denkbar, daß bei einer Medikation in vivo mit nachfolgender Bestimmung der Viskosität eine transvasale Hämatokritverschiebung eine entscheidende Rolle spielen kann, während in vitro eine intrazelluläre Volumenverminderung und eine damit verbundene Zellschrumpfung (HESS 1973) zu einer zunehmenden Versteifung der Erythrozyten führen könnte, die sich im Sinne der vorstehenden Ergebnisse auswirkt. Die Ergebnisse über HR decken sich zum Teil mit Untersuchungen von SCHMID-SCHÖNBEIN (1975), der bei hohen Schergraden keine Beeinflussung durch HR feststellen konnte.

Die von den Filtrationsversuchen mit Nucleopore<sup>R</sup>-Polycarbonatfiltern erhaltenen Daten bedürfen einer besonders kritischen Würdigung. Benzaron führte sicher zu einer bedeutenden Verringerung der relativen Flußrate, das heißt, die Flexibilität der Erythrozyten wurde verschlechtert. Pentoxifyllin und HR zeigen die Tendenz zu leichter Verbesserung der Fließeigenschaften. WERNER (1975) und

EHRLY (1975) beschreiben ebenfalls eine geringfügige Verbesserung der Fließeigenschaften von Erythrozytensuspensionen durch Pentoxifyllin unter physiologischen Bedingungen. EHRLY (1975) unterstreicht einen besonderen Wirkungsanstieg, wenn die Erythrozyten durch Änderung der Osmolarität im Sinne einer Versteifung vorgeschädigt wurden. SCHMID-SCHÖNBEIN (1975) fand unter physiologischen Verhältnissen keine Beeinflussung einer 10 %igen Erythrozytensuspension durch HR, die jedoch wie bei EHRLY (1975) im Falle einer osmotisch induzierten Flexibilitätsstörung gut zu beobachten war.

Die in der hier vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse für HR und Pentoxifyllin sind jedoch insofern sehr kritisch zu beurteilen, als die Methode der Filtration durch Polycarbonatfilter, hier durch Nucleopore<sup>R</sup>-Filter, nicht ausreichend empfindlich und für kleine Meßwertänderungen genügend aussagekräftig ist. Nucleopore<sup>R</sup>-Filter haben nämlich entscheidende Mängel. Einerseits ist die zur Filtration zur Verfügung stehende Fläche von 4,5 % sehr gering, so daß bei längeren Flußzeiten Sedimentationseffekte und schließlich Verstopfung der Filter auftreten, andererseits besitzen nach SCHMID-SCHÖNBEIN (1973) mehr als 30 % der Poren einen Durchmesser, der es den Erythrozyten gestattet, ohne Deformierung hindurchzutreten. Die Länge der Poren ist relativ knapp, so daß Eintrittseffekte einen Einfluß auf die Meßwerte ausüben können. Die Filtereigenschaften differieren von Charge zu Charge so sehr, daß ohne vorheriges Selektieren und Austesten an Messungen gar nicht zu denken ist. Ferner sind die Filter trotz vorsichtiger Reinigung nur zwei- bis dreimal wiederzuverwenden. Diese Mängel führen dazu, daß große Meßreihen notwendig sind, um zu prüfen, ob denn nun die Erythrozyten in ihrer Flexibilität verändert wurden, oder ob die Filter ihre Poreneigenschaften geändert haben. Deshalb läßt sich im Einzelfall auch nicht ausreichend treffsicher feststellen, ob das vorliegende Blut in seinen Fließeigenschaften pathologisch verändert ist. Zuverlässige Ergebnisse wird man erst dann erhalten, wenn Filter zur Verfügung stehen werden, die neben einem Kapillardurchmesser von ca.  $5\text{ }\mu$  eine hohe Regelmäßigkeit, eine hohe effektive Filtrationsfläche und eine größere Porenlänge aufweisen. Außerdem wäre wünschenswert, sie unbegrenzt wiederverwenden zu können, um einen einheitlichen Filtrationsstandard zu schaffen. Auf diese Weise wäre ein exaktes Bezugssystem für

die Diagnostik der Hämopathologie unter rheologischen Gesichtspunkten zu erhalten.

Die Histogramme der drei Versuchsreihen an Polycarbonatfiltern zeigen, daß eine Verbesserung der Erythrozytenflexibilität kaum möglich erscheint, während jedoch nachgewiesen werden konnte, daß durch die Applikation von Benzaron eine deutliche Verschlechterung bewirkt werden kann. Auf die Möglichkeit einer leicht herbeizuführenden Schädigung weisen auch Untersuchungen von SCHMID-SCHÖNBEIN (1970), BRAASCH (1971) und CHIEN (1975) hin. Teleologisch betrachtet ist es ohnehin unwahrscheinlich, daß an der optimalen Konstruktion der Erythrozyten auf pharmakologischem Wege etwas zu verbessern ist. Nach BRAASCH (1971), EHRLY (1975) und SCHMID-SCHÖNBEIN (1975) ist es jedoch möglich, das Fließverhalten von Erythrozyten zu verbessern, die unter hyperosmolaren und laktacidotischen Bedingungen, wie sie eine pathologisch veränderte Mikrozirkulation mit sich bringen kann, vorgeschädigt worden sind. BRAASCH (1971) weist mit Nachdruck auf die oberflächenaktiven Bestandteile der betreffenden Pharmaka hin, und gibt für verschiedene Substanzen einen echten Antagonismus an. Übertragen auf den unter 2. 4. 3. 3 erwähnten spektakulären Einzelfall wäre letzten Endes zu diskutieren, ob hier - wie oben beschrieben - geschädigte Erythrozyten vorlagen, deren möglicherweise gestörtes Fließverhalten im Rahmen der mathematisch faßbaren Genauigkeit überdurchschnittlich verbessert werden konnte, während die Vorschädigung der Erythrozyten durch das Fehlen einer zuverlässigen Bezugsnorm unerkannt geblieben war.

Unklar bleibt dabei dennoch das hier erstmals beschriebene Zusammentreffen einer Erhöhung der Gesamtblutviskosität bei verbesserter Flexibilität der Erythrozyten, gemessen durch eine Zunahme der relativen Flußrate. Es wäre denkbar, daß sich auf Grund der erhöhten Flexibilität der Erythrozyten auch die Voraussetzungen für einen Aggregationsmechanismus verbessern, wie er von CHIEN (1975) im Sinne der "exakten Architektonik" mit Hilfe von hochmolekularen "Brückendonatoren" postuliert wurde. Eine erhöhte Aggregationsneigung wäre andererseits verantwortlich für einen Anstieg der Gesamtblutviskosität. Versuche mit albumin- und fibrinogenfreien Erythrozytensuspensionen, die eine exakte Architektonik der Rouleauxbildung verhindern, könnten helfen, dieses Phänomen abzuklären.

#### 4.0 ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer einführenden Erörterung der Thematik folgt eine Darstellung der Grundlagen der allgemeinen Rheologie, um darauf aufbauend einen Überblick über die Besonderheiten der Rheologie des Blutes geben zu können. In der Methodik erfolgt eine ausführliche Darstellung der Versuchsanordnungen. Gemessen wurde die Gesamtblutviskosität von Kaninchenblut in einem Kegel-Plattenviskosimeter und in einem Kapillarviskosimeter unter Einfluß der Pharmaka Aescin und HR, ferner die Vollblutviskosität von Probanden mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen nach Medikation verschiedener Dosen von Benzaron, HR und Pentoxifyllin in vitro. Parallel zu den erwähnten Versuchen mit menschlichem Vollblut wurden 10 %ige Erythrozytensuspensionen der gleichen Probanden unter gleichen Pharmakonkonzentrationen durch Nucleopore<sup>R</sup>-Polycarbonatfilter bei einem Druck von 5 cm Wassersäule gepreßt, um damit positive oder negative Auswirkungen der Pharmaka auf die Erythrozytenflexibilität festzustellen. Die Ergebnisse wurden in Form von Histogrammen dargestellt. Sie zeigen, daß alle untersuchten Pharmaka in der Lage sind, die Gesamtblutviskosität von Kaninchen- und Menschenblut zum Teil signifikant zu verschlechtern, im Mittel jedoch nicht zu verbessern. Die Versuche mit Nucleopore<sup>R</sup>-Filtern ergaben für Benzaron eine deutliche Verschlechterung der Erythrozytenflexibilität, für HR und Pentoxifyllin zeichnete sich eine geringfügige Verbesserung ab, besonders bei hohen Dosen. Eine weitere Abklärung in längeren Versuchsreihen erscheint notwendig. Die Diskussion bringt eine kurze Besprechung der eigenen Daten und Vergleiche mit denen anderer Autoren. Ferner erfolgt eine kritische Würdigung der Filtrationsmethode mit Anregungen zu notwendig erscheinenden Verbesserungen. Schließlich wird an einem spektakulären Einzelfall, der an drei verschiedenen Versuchstagen eine besondere Verbesserung der Fließeigenschaften der Erythrozyten durch Pentoxifyllin mit sich brachte, eine mögliche Abhängigkeit der pharmakologischen Wirksamkeit diskutiert.



- 11) Gregersen, M. I.,  
C. A. Bryant,  
W. E. Haemmerle,  
S. Usami and S. Chien      Flow characteristics of human erythrocytes  
through polycarbonate sieves.  
Science 157, 825-827 (1967)
- 12) Hagen, G.      Über die Bewegung des Wassers in engen  
zylindrischen Röhren.  
Poggendorf'sche Ann. Phys. und Chem. 46,  
423-442 (1839)
- 13) Hess, H.,  
I. Franke, M. Jauch      Medikamentöse Verbesserung der Fließ-  
eigenschaften des Blutes  
Fortschr. der Med. 17/73, 743-748 (1973)
- 14) Krogh, A.      The anatomy and physiology of capillaries  
New York (Hafner) 1959
- 15) Landolt-Börnstein      Zahlenwerte und Funktionen Bd. II  
Tabellenbuch 25, 386-388
- 16) Ponder, E.      Hemolysis and related phenomena  
New York Grune & Stratton (1948)
- 17) Poiseuille, J. L. M.      Recherches expérimentales sur le mouvement  
des liquides dans les tubes de très petits  
diamètres.  
Ann. Chim. Physique 3, 36 (1843)
- 18) Rand, P. W., E. Lacombe,  
H. E. Hunt, W. H. Austin      Viscosity of normal human blood under  
normothermic and hypothermic conditions  
J. Appl. Physiol. Vol. 19/1, 117-121 (1964)
- 19) Remien, J., P. Scholtz,  
W. Felix      The influence of vasoactive and anti-  
inflammatory agents on red blood cell  
deformability and blood viscosity  
Naunyn-Schmiedeberg's Archives of  
Pharmacology  
Suppl. Vol. 293 R 72 1976
- 20) Schmid-Schönbein, H.      Rheologische Eigenschaften der Erythrozyten  
Habilitationsschrift München (1970)
- 21) Schmid-Schönbein, H.,  
J. Weiss, H. Ludwig      A simple method for measuring red cell  
deformability in models of the microcirculation  
Blut 26, 369-379 (1973)

- 22) Schmid-Schönbein, H. ,  
E. Volger, J. Weiss,  
M. Brandhuber  
Effect of 0- $\beta$ -hydroxyethylrutosides on the  
microrheology of human blood under  
defined flow conditions  
Vasa Bd. 4, Heft 3, 263-270 (1975)
- 23) Wells, R.E. , R. Denton,  
E. W. Merrill  
Measurement of biologic fluids by cone  
plate viscometer  
J. Lab. Clin. Med. 57, 646-656 (1961)
- 24) Werner, U.  
Messungen der Erythrozytenverformbarkeit  
unter Pentoxifyllin und niedermolekularem  
Dextran  
Med. Welt 26 / Heft 46, 2098 - 2099 (1975)

## DANK

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Felix für die freundliche Überlassung des Themas und die mir jederzeit gerne gewährte Unterstützung.

Herrn Priv. Doz. Dr. J. Remien danke ich für wertvolle Hinweise auf dem Gebiet der Hämorheologie.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. -J. Bandmann bedanken, der mir freundlicherweise bei der Beschaffung der Blutproben behilflich war.

Ferner gilt mein Dank meiner Frau für die lebenswürdige Hilfe bei der Niederschrift der Arbeit.

## LEBENS LAUF

Ich wurde am 9. Dezember 1949 als drittes von vier Kindern des Verwaltungsrats Albert Scholtz und seiner Ehefrau Maria, geb. Zolesch, in Freising geboren.

Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich ab 1960 das Josef-Hofmiller-Gymnasium Freising, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte. Am 5. Januar 1970 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen, und nach erfolgter Zulassung zum Studium der Zahnmedizin am 10. Oktober 1970 wieder entlassen. Am 25. Februar 1976 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen und bin seit 17. Mai 1976 als Zahnarzt tätig. Seit dem 25. 8. 1976 bin ich mit der Tierärztin Dr. Angelika Scholtz, geb. Baumgartner verheiratet.





